CTO Editorial

Genética



Autora

Sara Calleja Antolín

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. Introducción a la genética **61**

1.1. La célula 62
1.2. Ácidos nucleicos 65

02. Regulación y expresión de los genes **67**

2.1. Transcripción 68
2.2. Traducción 69

03. Herencia y enfermedad **71**

3.1. Herencia autosómica 72
3.2. Herencia ligada al sexo 73
3.3. Herencia autosómica influida por el sexo 73
3.4. Herencia mitocondrial 73
3.5. Anomalías cromosómicas 73
3.6. Consejo genético 76

04. Mecanismos mutacionales **77**

05. Tecnología genética **79**

5.1. Citogenética 80
5.2. Biología molecular 80

06. Genética del cáncer **83**

6.1. El cáncer como enfermedad genética 84
6.2. Características de las células de los tumores malignos 84
6.3. Oncogenes y transformación celular 85
6.4. Herencia del cáncer 85

07. Glosario **87**

Bibliografía **91**



01 Introducción a la genética

Orientación MIR

Las preguntas de genética en el MIR suelen basarse en conceptos básicos y en problemas de probabilidades. En este tema se tratan conceptos que se deben manejar y que, sin duda, han sido estudiados en las diversas etapas de formación académica, incluso mucho antes de afrontar la universidad. Por eso, hay que dedicarle una lectura comprensiva.

Preguntas MIR

- No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- Diferencias entre célula eucariota (núcleo y ribosomas 80S) y procariota (sin núcleo y con ribosomas 70S).
- Discriminación básica entre mitosis (generación de dos células 2n a partir de una célula 2n) y meiosis (generación de 4 células n a partir de una célula 2n).
- Características de las moléculas de ADN y ARN.

La genética surge como la ciencia que estudia **la herencia y la expresión de los caracteres hereditarios.** Desde ese concepto clásico, culminado con los experimentos de Mendel, hasta nuestros días, los conocimientos de la genética se han extendido a todos los campos de la biología y, por supuesto también, a la medicina. En este manual se pretende, de una manera concisa y con claro carácter práctico, facilitar el acceso a los conceptos básicos de la asignatura.

1.1. La célula

La célula define a la **unidad básica morfológica y funcional de vida.** En función de la manera en que organiza su material genético, se divide en **dos tipos fundamentales: célula eucariota y célula procariota.**

La **célula eucariota** se caracteriza por tener una estructura llamada **núcleo**, delimitada por una membrana **(membrana nuclear)** que contiene el **material genético en forma de ácido desoxirribonucleico** (ADN) asociado a diversas proteínas formando la cromatina, que durante los procesos de división celular se condensa dando lugar a los cromosomas.

Los tipos de cromosomas según la situación del centrómero son:

- **Metacéntricos,** central.
- **Submetacéntricos,** ligeramente desplazado del centro.
- **Acrocéntricos,** cercano a uno de los extremos del cromosoma (los brazos son desiguales).
- **Telocéntricos,** en un extremo cromosómico.

La **célula procariota no tiene núcleo.** El ADN se almacena como una **molécula circular** (plásmido).

Estructura de la célula eucariota

La **estructura** de la célula eucariota consta de los siguientes **elementos:**

- **Membrana plasmática (Figura 1.1).** Delimita a la célula. Fundamentalmente es una bicapa lipídica, en la que aparecen múltiples moléculas insertadas (proteínas, glucolípidos, entre otras), que permiten a la célula relacionarse con el medio externo.
- **Citoplasma.** Es el medio coloidal que se encuentra entre la membrana plasmática y la membrana nuclear. Contiene unas estructuras membranosas llamadas orgánulos y el citoesqueleto, compuesto por diversas estructuras (actina y tubulina, fundamentalmente) implicadas en la forma y movilidad de los componentes celulares.
- **Retículo endoplasmático liso (REL).** Se sintetizan ácidos grasos y moléculas fosfolipídicas.
- **Retículo endoplasmático rugoso (RER).** Contiene los ribosomas, en los que se produce el proceso de la traducción (síntesis de proteínas desde el ácido ribonucleico [ARN] mensajero).
- **Mitocondrias.** Son las fábricas de energía de la célula, en ellas tienen lugar los procesos oxidativos de la respiración celular. Contienen su propio ADN, de características similares al de las células procariotas.

Procesos de división de la célula eucariota

Todas las células somáticas de un individuo contienen el mismo número de cromosomas.

En la especie humana, los **cromosomas** están **duplicados,** por ello somos **individuos diploides (2n) (Figura 1.2** y **Figura 1.3)**.

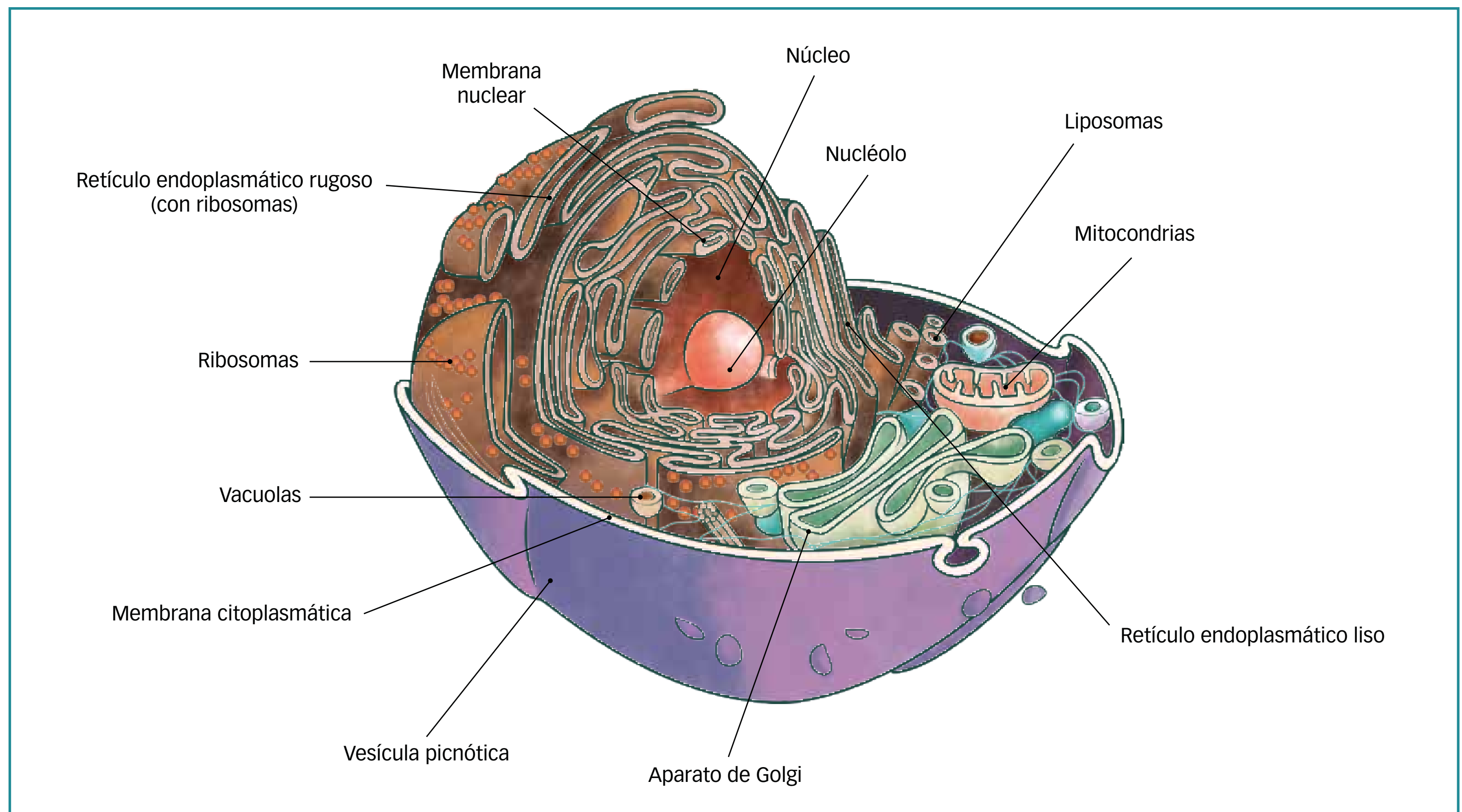
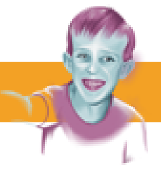


Figura 1.1. Componentes de la célula eucariota.



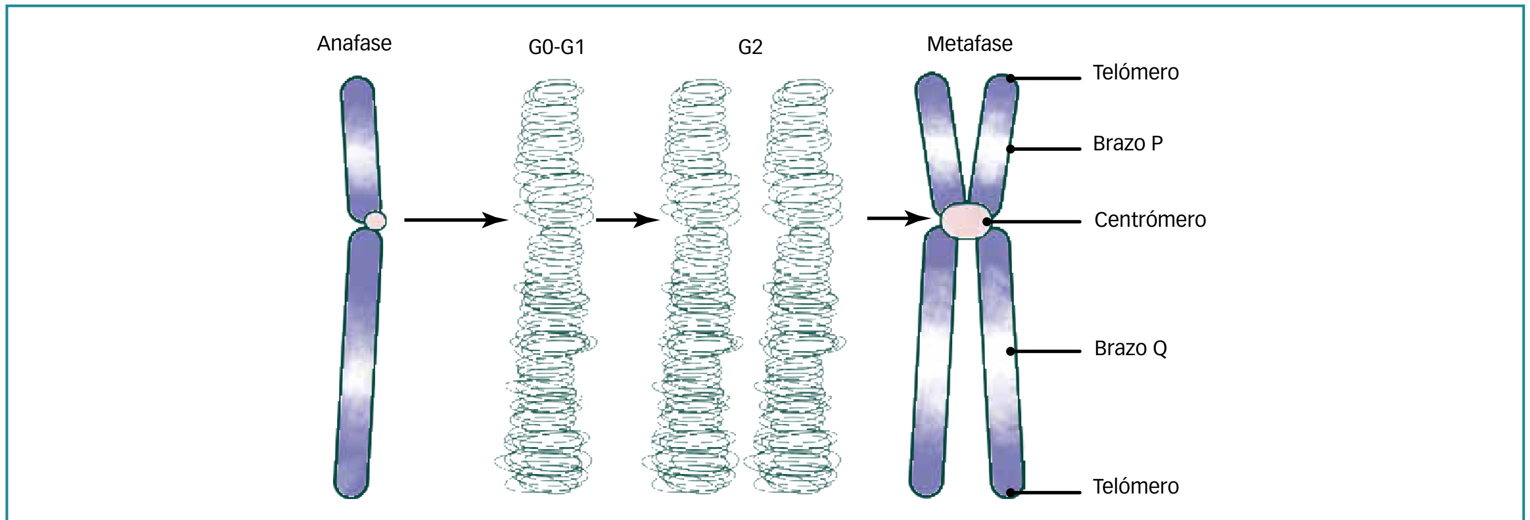


Figura 1.2. Cromosoma en distintos momentos del ciclo celular.

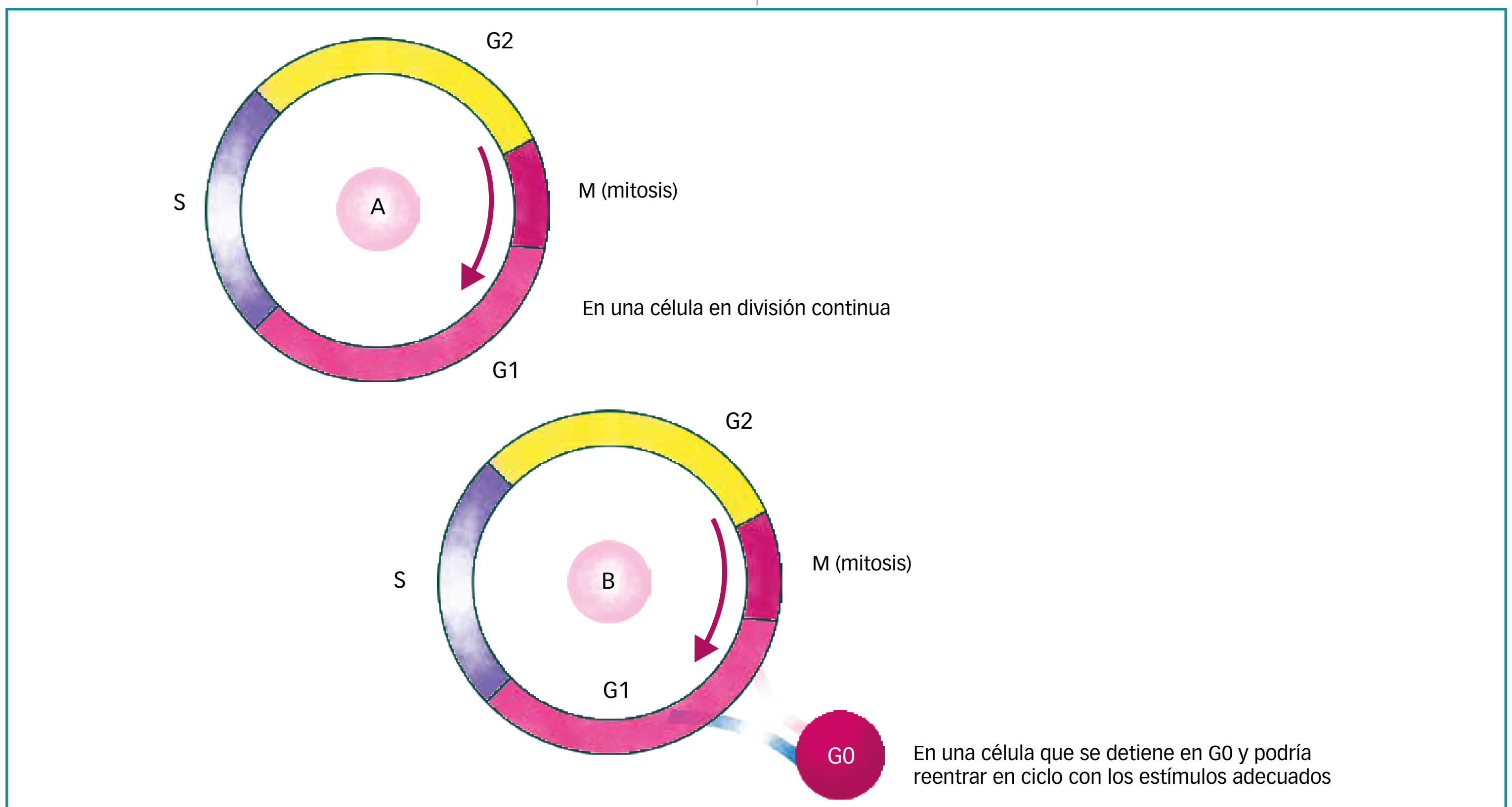


Figura 1.3. Fase del ciclo celular.

Los **cromosomas de cada par** se denominan **homólogos** y contienen los mismos genes, pero difiriendo su procedencia (materna o paterna). Cada cromosoma visualizado en metafase contiene dos cromátidas exactas, llamadas cromátidas hermanas (ambas del mismo origen). Es importante nombrar a la pareja de cromosomas sexuales, que en el caso de los individuos masculinos no son homólogos (XY).

Mitosis

La mitosis es el proceso de **división celular** por el que, a partir de una célula 2n, **se originan dos idénticas** (cada una de ellas 2n). Requiere la duplicación previa del ADN (fase S del ciclo celular) y la división en dos núcleos y, por tanto, dos células (cariocinesis y citocinesis).

Las **fases de la mitosis** son:

- **Profase.** Migración de los centríolos (polarización de la célula), formación del huso mitótico, desaparición de la membrana nuclear y condensación de la cromatina formando los cromosomas.
- **Prometafase.** Desplazamiento de los cromosomas.
- **Metafase.** Máxima visualización de los cromosomas en la placa metafásica.
- **Anafase.** Separación de cromátidas hermanas y migración hacia los polos celulares.
- **Telofase.** División del citoplasma (citocinesis) y formación de dos células independientes.

En la **Figura 1.4** se describen cada una de las fases que se acaban de mencionar.

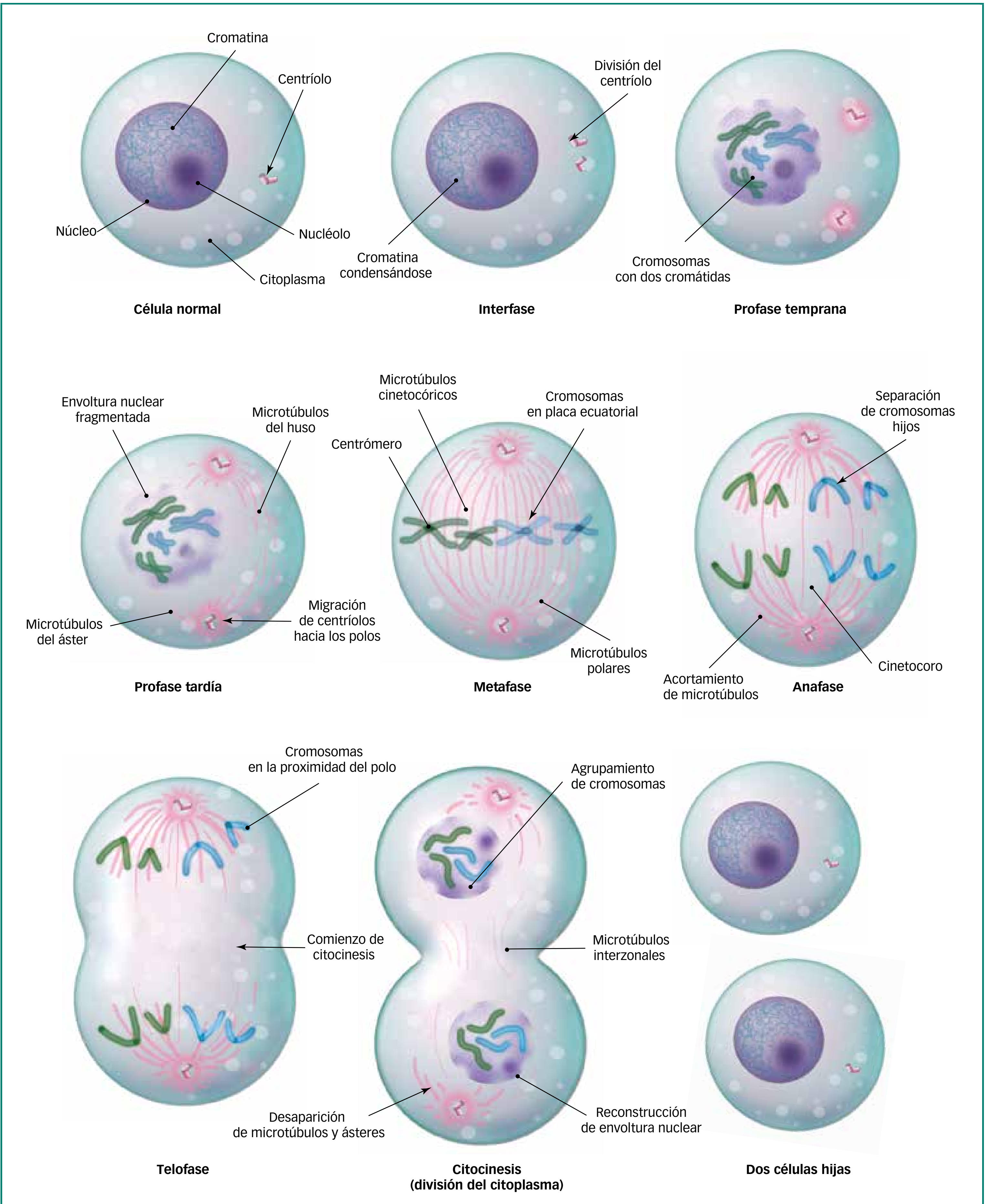
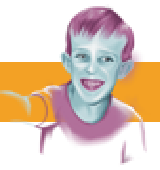


Figura 1.4. Distintas fases de la mitosis.



Meiosis

La meiosis es la **obtención de cuatro células haploides (n) a partir de una diploide (2n).** Es el proceso fundamental para la formación de los gametos o células de la reproducción sexual. Las **dos fases** de la meiosis son:

- **Primera división meiótica (Figura 1.5)** que consta de:
  - **Profase I:**
    - **Leptoteno.** Condensación de cromatina, formación de cromosomas.
    - **Cigoteno.** Búsqueda del cromosoma homólogo y formación del complejo sinaptinémico.
    - **Paquiteno.** Sinapsis entre cromosomas homólogos y recombinación genética entre cromátidas homólogas.
    - **Diploteno.** Visualización de las zonas de sobrecruzamiento o quiasmas entre las cromátidas homólogas.
    - **Diacinesis.** Desaparición de la membrana nuclear y separación de los cromosomas que permanecen unidos por los quiasmas.
  - **Metafase I.** Máxima visualización de los cromosomas en la placa metafásica.
  - **Anafase I.** Disyunción o separación de los cromosomas (uno a cada polo celular). Los errores en esta fase dan lugar a las aneuploidías.
  - **Telofase I.** Formación de membrana nuclear y separación celular.
- **Segunda división meiótica.** Consta de profase II, metafase II, anafase II y telofase II, y es fundamental para la separación de cada cromátida en una célula que será, por tanto, haploide.

Finalmente, se debe señalar que existen diferencias fundamentales entre la meiosis de los **gametos masculinos** (espermatogénesis) y la de los **gametos femeninos** (oogénesis), es decir, en la oogénesis, las dos células formadas tras la primera división meiótica no reciben la misma cantidad de citoplasma, que es mayor en el oocito secundario y menor en el primer corpúsculo polar; en la mujer, la meiosis se interrumpe en la profase I, no reiniciándose hasta el momento de la ovulación y finalizando solo tras la fecundación.

1.2. Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son **polímeros** formados por la unión de su estructura fundamental, el nucleótido, mediante enlaces de tipo fosfodiéster.

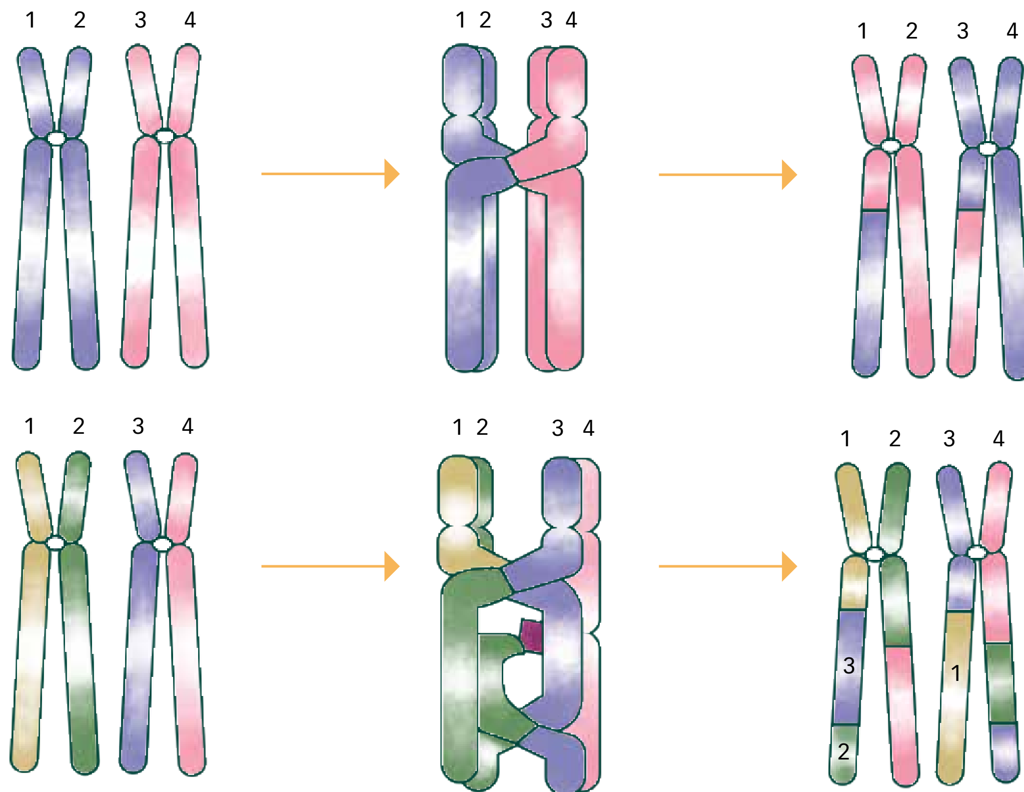
Los diferentes **tipos de nucleótidos,** así como su estructura, estabilidad y organización, generan **diferentes tipos de ácidos nucleicos.** Los nucleótidos están formados por una pentosa (azúcar), una base nitrogenada y un grupo fosfato.

Según la pentosa se define:

- **2-desoxirribosa:** ADN.
- **Ribosa:** ARN.

Según la base nitrogenada se diferencian:

- **Purinas:** guanina (G) y adenina (A), comunes para ADN y ARN.
- **Pirimidinas:** uracilo (U), exclusivo para ARN; timina (T), exclusivo del ADN, y citosina (C) común a ADN y ARN.



La pareja superior realiza una recombinación sencilla, solo afecta a dos cromátidas.
En la pareja inferior, el proceso es más complejo y engloba a todas las cromátidas.

Figura 1.5. Posibles ejemplos del proceso de recombinación genética.

Ácido desoxirribonucleico

Los conceptos clave sobre la **estructura del ADN** son:
- **Doble cadena.**
- **Complementariedad de bases** (A-T, G-C).
- **Estabilidad,** que constituye la forma de almacenar y transmitir la información genética.

Recuerda

- El ácido desoxirribonucleico (ADN) es estable y transmite y almacena la información genética.

Ácido ribonucleico

En cuanto a las **claves del ARN:**
- Mayoritariamente se encuentra en forma de **cadena sencilla.**
- Existen **tres formas principales: ARN mensajero** (ARNm), **ribosomal** (ARNr) **y de transferencia** (ARNt).
- **Inestable,** de vida media corta, está implicado en los procesos de expresión y regulación de los genes.

Recuerda

- El ácido ribonucleico (ARN) es una molécula implicada en los procesos de expresión de los genes.



02 Regulación y expresión de los genes

Orientación MIR

En este tema se incide en términos básicos específicos de los procesos de expresión de los genes. Se deben leer y asimilar estos conceptos, pues se darán por obvios y conocidos en muchas de las preguntas.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 42
- MIR 20-21, 32

Conceptos clave

- La secuencia de los genes eucariotas contiene segmentos codificantes (exones) intercalados con segmentos no codificantes (intrones). Los genes procariotas no contienen intrones.
- Los genes (ADN) contienen secuencias promotoras e intensificadoras, que regulan su expresión.
- El ADN se transcribe a ARN primario (copia del gen) y debe ser procesado para eliminar los intrones *(splicing)* y obtener el ARNm, que será traducido a péptido en los ribosomas.

Todas las **células somáticas** de nuestro organismo contienen **la misma información genética (genotipo);** sin embargo, el conjunto de los **genes que expresan (fenotipo)** es **diferente entre ellas,** dando lugar a células de estirpes y funciones totalmente distintas. Incluso una misma célula puede expresar genes diferentes en función de múltiples factores. Un ejemplo clásico son los linfocitos T, que, en función de su estado de activación y de las vías por las que se han activado, expresarán genes distintos (activación de la expresión del gen), que posteriormente pueden volver a no expresar (represión).

Básicamente, el **paso de la información genética** a su producto proteico se resume en **dos conceptos clave**:

- **Transcripción.** Paso de ácido desoxirribonucleico (ADN) a ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (sucede en el núcleo).
- **Traducción.** Paso de ARNm a proteína (sucede en el citoplasma a nivel del retículo endoplasmático rugoso [RER]).

2.1. Transcripción

La **transcripción** se subdivide en tres **tipos de regulación: pretranscripcional, transcripcional y postranscripcional.**

Factores que afectan a la transcripción (pretranscripcional y transcripcional)

Los factores que **afectan a la transcripción** son:

- **Organización del ADN.** La cromatina debe estar descondensada para poder ser transcrita.
- **Metilación de ADN.** Ocurre en los dobletes citosina y guanina ("islas" CG); a mayor metilación, menor expresión.
- **Modificación postraduccional de las histonas.** Acetilación, metilación y fosforilación, principalmente.
- **Regiones de los genes.** Los genes contienen tres tipos de regiones que intervienen en su transcripción **(Figura 2.1)**:
  - **Promotor.** Sobre su secuencia se unen la ARN-polimerasa y los factores de transcripción, contienen secuencias típicas (TATA, CAAT y GC). Inician la transcripción basal.
  - **Intensificador.** Al que se unen proteínas denominadas factores de transcripción y otras proteínas reguladoras. Controlan la tasa de transcripción.
  - **Silenciador.** Reprimen la transcripción.

Regulación postranscripcional (ácido ribonucleico mensajero)

En la transcripción se ha formado el ARNm, por la acción de la ARN-polimerasa II a partir de una cadena molde de ADN. Este ARNm solo contiene la **información correspondiente a los exones del gen,** sin que se transcriba la secuencia de los intrones (véanse las definiciones en el tema 7, Glosario) ◗ **MIR 22-23, 42**.

Una vez formado el transcrito (ARNm), hay diversos factores **que pueden modificar la expresión:**

- ***Splicing* alternativo.** Un mismo gen (ADN) puede generar diferentes ARNm omitiendo unos u otros exones. Para algunos genes este fenómeno es fisiológico, mientras que en otros casos se produce por mutaciones en las secuencias adyacentes a los límites entre exón e intrón, confundiendo a la maquinaria de corte *(splicing),* que reconoce dónde comienza y termina el exón ◗ **MIR 20-21, 32**.
- **Vida media del ARNm.** Está condicionada por su secuencia, por el nivel de traducción y por unas moléculas de ARN denominadas ARN corto de interferencia (ARNsi).

Recuerda

- Los principales mecanismos de regulación de la expresión de los genes suceden a nivel pretranscripcional, transcripcional y postranscripcional.

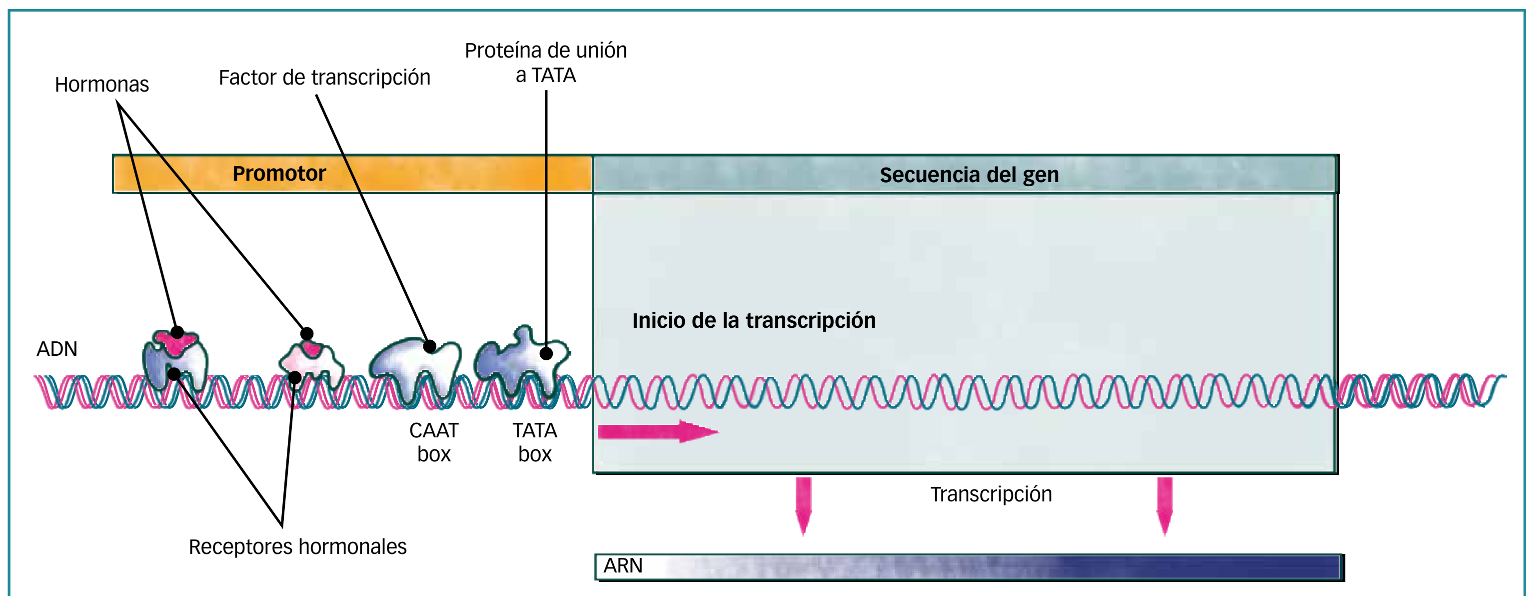
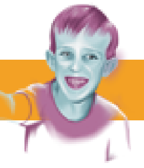


Figura 2.1. Promotor de un gen.



2.2. Traducción

Es el proceso por el que, a partir de una molécula de ARNm, **se sintetiza una proteína** (Figura 2.2). Tiene lugar en los ribosomas del RER. El ribosoma de las células eucariotas está formado por dos subunidades (una 60S y otra 40S).

Se denomina **código genético** a la **lectura de la secuencia de nucleótidos del ARNm,** lectura que se realiza siempre siguiendo unas mismas reglas y que cumple estas **características básicas:**

- Es **universal,** para virus, procariotas y eucariotas.
- Se organiza en **codones** o tripletes, cada tres nucleótidos se escribe la secuencia necesaria para codificar un aminoácido (aa).
- Las combinaciones de los cuatro nucleótidos que existen organizados en distintas combinaciones de tripletes ($4^3 = 64$) es superior al número de aminoácidos que existen (20). De este modo, cada aminoácido puede ser codificado por más de un triplete, lo que se denomina **código degenerado.**
- Cada triplete solo codifica un aminoácido; por ello, el código **no tiene ambigüedades.**
- Existen codones que señalizan el comienzo y el final de la traducción.

El transporte de los aminoácidos hacia el ribosoma y su unión en un orden determinado establecido por la secuencia del ARNm se produce gracias a la molécula del ARN de transferencia (ARNt). Esta molécula contiene un triplete de nucleótidos denominado anticodón, que es complementario a los codones del código genético y su aa correspondiente. El ARNt se une al ARNm en función de la complementariedad de las bases del anticodón/codón.

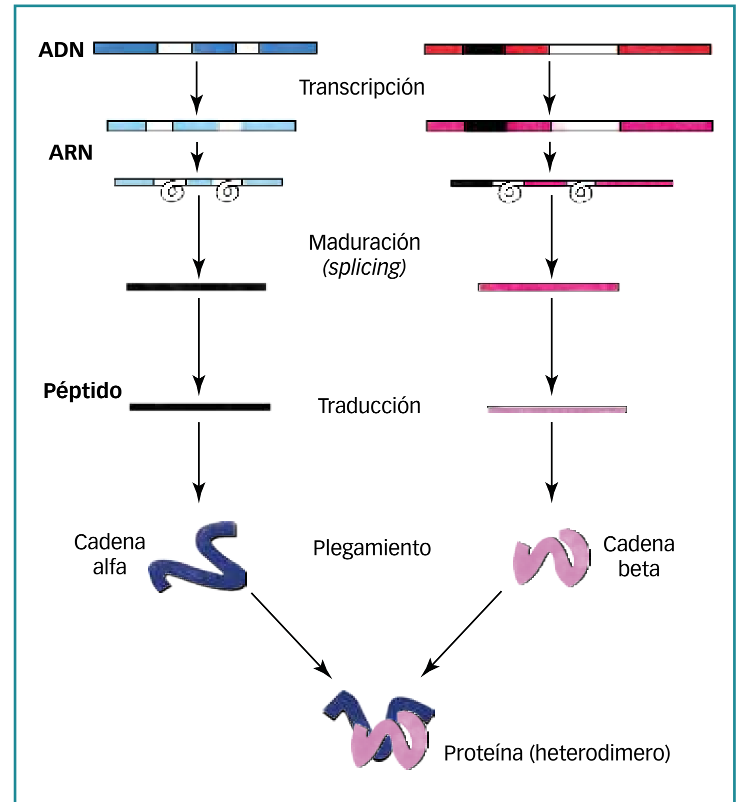


Figura 2.2. Síntesis de una proteína compuesta por dos péptidos codificados por genes distintos (heterodímero).

Casos clínicos

En un determinado gen la secuencia de ADN se transcribe para formar el ARN maduro y este ARN maduro se traduce para formar la proteína. ¿A qué región (secuencia) de la estructura de un gen se denomina intrón?:

1) A la que inicia la transcripción para formar el ARN.
2) A la que no está presente en el ARN maduro.
3) A la que se transcribe para estar presente en el ARN maduro y dar lugar a la proteína.
4) A la que regula la expresión del gen.

RC: 2

El control de la expresión de los genes es crucial para la evolución. Señale cuál de las respuestas siguientes es verdadera:

1) Los cromosomas de los humanos y los chimpancés son muy distintos.
2) Las secuencias de ARN mensajero (ARNm) son decodificadas en conjuntos de 4 nucleótidos.
3) Todas las células actuales usan el ARN como su material hereditario.
4) Los genes que codifican para nuevas proteínas pueden ser creados mediante la recombinación de exones.

RC: 4



03 Herencia y enfermedad

Orientación MIR

Este tema es fundamental en el marco de las preguntas de genética en el MIR. En él se concentran más del 80% de las preguntas de genética. Hay que prestar atención y comprender los tipos de herencia, las correlaciones fenotipo/genotipo y las consecuentes probabilidades de transmisión.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 34
- MIR 22-23, 41
- MIR 21-22, 24; MIR 21-22, 78
- MIR 19-20, 45; MIR 19-20, 68; MIR 19-20, 181-NR
- MIR 18-19, 30; MIR 18-19, 49; MIR 18-19, 50; MIR 18-19, 51
- MIR 17-18, 51; MIR 17-18, 52; MIR 17-18, 53-NR; MIR 17-18, 54
- MIR 16-17, 46; MIR 16-17, 47; MIR 16-17, 48
- MIR 15-16, 45; MIR 15-16, 153
- MIR 14-15, 215
- MIR 13-14, 50; MIR 13-14, 51; MIR 13-14, 52
- MIR 12-13, 209; MIR 12-13, 211

Conceptos clave

- Concepto de fenotipo y genotipo. El patrimonio genético de un individuo recibe el nombre de genotipo. El fenotipo es la expresión observable de la expresión génica.
- *Locus* genético. El lugar concreto que ocupa un gen en el genoma humano (localización en un determinado segmento de un cromosoma concreto).
- Alelos. Son las distintas variantes de la secuencia de un gen polimórfico. Si las dos copias son iguales en un individuo, será homocigoto para ese gen; si son distintas, será heterocigoto.
- Alelo dominante. Se expresa con estar presente.
- Alelo recesivo. Solamente se puede expresar si ambos alelos son iguales.
- Alelo codominante. Se expresa independientemente de cuál sea el otro alelo de ese gen presente en el individuo.
- Las aneuploidías son anomalías cromosómicas numéricas en las que el número de cromosomas no es el euploide (46) y no es múltiplo de 23.
- Debes practicar la resolución de problemas de consejo genético/probabilidades, aplicando los conceptos que sobre la transmisión de cada tipo de herencia has aprendido en este capítulo.

La **herencia** es la **transmisión de unas determinadas características entre individuos de una generación a otra.** Este tema se centrará en los mecanismos básicos de la herencia implicados en las enfermedades genéticas humanas.

Se debe recordar que los individuos de la especie humana son diploides; es decir, que para cada gen han heredado dos copias o alelos, uno de procedencia paterna y otro de procedencia materna. Se va a utilizar la siguiente nomenclatura: 'A' (alelo "enfermo") y 'a' (alelo "sano"). En las distintas tablas de este tema se muestran ejemplos de enfermedades con cada tipo de herencia.

3.1. Herencia autosómica

Es la herencia que se transmite en **genes** que se encuentran en los **autosomas o cromosomas no sexuales.**

Autosómica dominante

Para que se transmita la enfermedad, solo se requiere **un alelo mutado.** Para estas enfermedades existirán **dos genotipos y dos fenotipos básicos:**

- **Aa o aA:** enfermo.
- **aa:** sano.

La mayoría de las enfermedades dominantes suelen mostrar dos características que no suelen aparecen en síndromes recesivos: edad tardía de aparición y expresión clínica variable. Esta última característica se establece en función de la penetrancia y expresividad del gen afectado ◗ MIR 21-22, 24.

Se conocen más de 1.500 enfermedades que siguen esta herencia (Tabla 3.1). La más frecuente es la **hipercolesterolemia familiar** (HF) por mutaciones en el gen *LDLR* (otras formas menos frecuentes de HF con herencia autosómica dominante [AD] se deben a mutaciones en los genes *APOB, PCSK9, STAP1 y APOE;* las formas autosómicas recesivas de HF se deben a mutaciones en el gen *LDLRAP1).*

Recuerda

- La enfermedad con herencia autosómica dominante más frecuente en nuestro medio es la hipercolesterolemia familiar.

Patrón hereditario. Los alelos dominantes (patológicos o no) siguen un patrón característico ◗ MIR 21-22, 78; MIR 13-14, 50:

- Transmisión vertical. Todo individuo afectado tiene un progenitor afectado. No hay portadores sanos (aunque sí modificaciones de la expresión o variaciones en la penetrancia).
- Afecta a ambos sexos por igual.
- Un enfermo tendrá un 50% de hijos o hijas afectados y un 50% sanos.
- Los hijos o hijas sanos de un afectado solo tendrán hijos o hijas sanos.
- Cierta proporción de afectados se debe a una mutación *de novo* o espontánea, sin haber sido heredada de los padres.

Se debe tener en cuenta que algunas de las enfermedades con herencia autosómica dominante no se manifiestan hasta la edad adulta, por lo que pueden ser aparentemente sanos fenotípicamente, progenitores de hijos enfermos, ya que en algunas de ellas se produce además, el fenómeno de anticipación, debido a que su mecanismo mutacional es la expansión de tripletes (véase el tema 4, Mecanismos mutacionales) ◗ MIR 12-13, 211.

- Corea de Huntington
- Distrofia miotónica de Steinert ◗ MIR 17-18, 53-NR
- Enfermedad de Alzheimer
- Esclerosis tuberosa
- Esferocitosis hereditaria (75% de los casos)
- Hipercolesterolemia familiar (formas más frecuentes)
- Neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2
- Osteogénesis imperfecta
- Otosclerosis
- Poliposis colónica familiar
- Poliquistosis renal del adulto
- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Ehlers-Danlos (los tipos clásico, artrocalásico, hipermóvil y periodontitis)
- Ataxia espinocerebelosa autosómica dominante ◗ MIR 13-14, 50
- Acondroplasia (80% de los casos son *de novo*)

Tabla 3.1. Enfermedades con herencia autosómica dominante.

Autosómica recesiva

Un individuo solo puede ser **enfermo si ha heredado dos alelos mutados** ◗ MIR 22-23, 41; MIR 14-15, 215. Los **genotipos/fenotipos posibles** son:

- **aa:** sano.
- **aA o Aa:** sano portador.
- **AA:** enfermo.

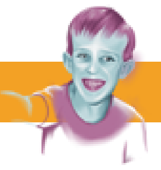
Los varones y las mujeres tienen la **misma probabilidad de padecer y transmitir la enfermedad.**

Patrón de herencia (Tabla 3.2):

- Transmisión horizontal, en la que padres sanos pueden tener hijos e hijas enfermos. Los casos aparecen de forma aparentemente espontánea en el árbol genealógico.
- Un progenitor enfermo tiene hijos e hijas sanos, a no ser que el otro progenitor también sea portador o enfermo.
- Se pueden producir los siguientes casos:
  - Los dos progenitores enfermos: todos los hijos e hijas son enfermos.
  - Un progenitor enfermo y otro portador: 50% de los hijos e hijas enfermos y 50% portadores.
  - Ambos progenitores son portadores: el 25% de los hijos e hijas serán enfermos, otro 25% serán sanos y el 50% restante portadores ◗ MIR 18-19, 49, MIR 18-19, 51; MIR 17-18, 52; MIR 15-16, 45; MIR 13-14, 52.
  - Solo un progenitor portador: 50% de los hijos e hijas portadores y 50% sanos.

- Déficit de alfa-1-antitripsina
- Enfermedad de Tay-Sachs
- Enfermedad de Wilson
- Fibrosis quística
- Hemocromatosis
- Poliquistosis renal infantil
- Talasemia alfa
- Talasemia beta
- *Xeroderma pigmentosum*
- Anemia drepanocítica

Tabla 3.2. Enfermedades con herencia autosómica recesiva.



La **consanguinidad** favorece la reunión en un individuo de genes recesivos poco frecuentes, de tal forma que, en poblaciones endogámicas, son más habituales las enfermedades de base genética transmitidas con herencia recesiva.

La **ventaja selectiva del heterocigoto** hace que a veces aparezca cierta enfermedad en mayor porcentaje de lo esperado, ya que se "permite" una alta frecuencia de portadores sanos en la población, porque portar en heterocigosis un alelo mutado confiere cierta ventaja biológica. Un ejemplo se muestra en los individuos heterocigotos para el gen de la anemia falciforme, más resistentes al paludismo que los homocigotos sanos (con dos copias no alteradas del gen de la anemia falciforme).

3.2. Herencia ligada al sexo

Es la herencia que se transmite en genes que se localizan **en los cromosomas sexuales (X o Y).**

Herencia ligada al cromosoma X

Existe **herencia ligada al cromosoma X dominante y recesiva.** Como los individuos de sexo biológico masculino solo portan un cromosoma X (XY), en el caso de heredar el alelo enfermo, siempre serán fenotípicamente enfermos.

- **X recesiva**. Todas las hijas de un varón enfermo serán portadoras sanas ◗ MIR 17-18, 54; MIR 12-13, 209 . No se transmite nunca de padre enfermo a hijo varón enfermo (ya que el padre biológico solo transmite su cromosoma Y a los hijos varones). Algunos ejemplos relevantes son la distrofia muscular de Duchenne y el síndrome de Bruton ◗ MIR 19-20, 181-NR .
- **X dominante**. Pueden existir personas de sexo biológico femenino afectadas, aunque la gravedad de la afectación suele ser menor que en los de sexo masculino afectados. Esto se explica debido al fenómeno de Lyon o inactivación de un cromosoma X en los embriones XX en las fases de la embriogénesis temprana. En cada célula XX, uno de los dos cromosomas X está inactivado; esta inactivación es independiente para cada célula y clásicamente se ha definido como aleatoria ◗ MIR 23-24, 34 .

Actualmente, los conceptos de herencia ligada al cromosoma X recesiva y dominante son dinámicos, y enfermedades tradicionalmente consideradas con herencia ligada al X recesiva por no detectarse mujeres afectadas han pasado a ser consideradas de herencia ligada al X dominante por ser capaces en la actualidad de encontrar alteraciones relacionadas en la enfermedad en las anteriormente consideradas portadas sanas (algún ejemplo sería el síndrome del cromosoma X frágil o la enfermedad de Fabry) ◗ MIR 19-20, 68 ; por esto, muchos autores se decantan en la actualidad por los términos de herencia ligada al cromosoma X con expresividad variable y penetrancia incompleta y podemos encontrar contradicciones en función de la fuente de información que se consulte.

Herencia ligada al cromosoma Y

Solo **se puede transmitir de varón a varón.** En el cromosoma Y se encuentran genes determinantes para una correcta definición del sexo fenotípico y para el desarrollo de la espermiogénesis (gen *SRY*).

3.3. Herencia autosómica influida por el sexo

Muchas enfermedades, cuyos *loci* se sitúan en autosomas, se expresan **en ambos sexos,** pero **con frecuencias distintas:** la hemocromatosis es una enfermedad autosómica recesiva que tiene una incidencia 10 veces inferior en mujeres. Se piensa que este hecho se debe a **factores ajenos a la enfermedad,** como la pérdida de hierro menstrual o la ingesta de hierro más reducida en mujeres.

3.4. Herencia mitocondrial

Como se expuso en el primer tema, las mitocondrias son unas estructuras membranosas contenidas en el citoplasma de las células eucariotas. Recuerdan a organismos procariotas, especialmente por el hecho de que contienen su propio material genético ácido desoxirribonucleico [ADN] con la organización típica de estos organismos, en forma de cromosoma circular o plásmido.

El **ADN mitocondrial** se transmite de manera **casi exclusiva por vía materna** (tanto a hijos varones como a mujeres), ya que solo el ovocito aporta mitocondrias durante la fecundación al cigoto ◗ MIR 17-18, 51; MIR 13-14, 51 . El ADN mitocondrial sufre una **alta tasa de mutaciones,** por lo que en un mismo individuo y célula pueden existir **diferentes ADN mitocondriales (heteroplasmia).** Esta característica confiere una gran variabilidad a la expresión de las enfermedades con herencia mitocondrial. Algunos cuadros de encefalopatía y miopatías se transmiten característicamente por herencia mitocondrial.

Algunos ejemplos de enfermedades que se transmiten con este tipo de herencia son la neuropatía óptica de Leber, el síndrome MELAS (del inglés *myoencephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodies*) y el síndrome MERRF (epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rotas) ◗ MIR 18-19, 50 .

3.5. Anomalías cromosómicas

Las **alteraciones cromosómicas que pueden originar enfermedades** son de dos tipos: **estructurales y numéricas.**

Cualquier **anomalía cromosómica** puede presentarse **de modo congénito,** o bien **en todas las células del organismo** (el cigoto ya presentaba la alteración), o bien **en células aisladas** (mosaicismo). Se considera que del 65% al 80% de las alteraciones cromosómicas del cigoto se asocian con abortos espontáneos. La mayoría de los casos son esporádicos y no existe una historia familiar; el riesgo de recurrencia en madres que tienen ya un hijo con una alteración cromosómica esporádica es del 1%.

Existen **anomalías cromosómicas adquiridas** (solo afectan a algunas células y tejidos del organismo) en enfermedades como el cáncer, la exposición a mutágenos químicos y radiaciones ionizantes. En los casos adquiridos suele haber una gran heterogeneidad en las alteraciones cromosómicas, mientras que en los congénitos la alteración es la misma para todas las células afectadas.

Clasificación

Anomalías cromosómicas estructurales

Consisten en una **reordenación lineal de los genes sobre los cromosomas (Figura 3.1)**. La incidencia es de 1 cada 2.000 nacimientos, siendo las más frecuentes las deleciones y traslocaciones.

- **Deleción.** Pérdida de un segmento cromosómico y, por tanto, de la información contenida en él. Una deleción se nombra con el número del cromosoma y el brazo afectados, seguida del signo menos.
- **Microdeleción.** Son deleciones no observables por técnicas citogenéticas habituales (pero sí por técnicas de biología molecular). Tienen interés clínico las deleciones:
  - 13q14. Brazo largo del cromosoma 13, asociada al retinoblastoma.
  - 22q11. Brazo largo del cromosoma 22, asociada al síndrome de Di George.
  - 5p15. Brazo corto del cromosoma 5, que origina el síndrome del maullido de gato.
- **Duplicación.** Repetición de un segmento cromosómico.
- **Inversión.** Cambio de sentido de un segmento cromosómico.
- **Transposición.** Un segmento delecionado de un cromosoma se traslada a otra posición, bien dentro del propio cromosoma o a otro distinto. En el 15% de las deleciones, el fragmento se traspone en otro cromosoma; el contenido genético de la célula es el mismo, por lo que no suele afectar al individuo en el que se presenta (reordenamiento balanceado o equilibrado), pero, al separarse los cromosomas en la meiosis, unos gametos llevan el cromosoma delecionado y otros al que tiene el fragmento añadido, lo que originará que, en la descendencia, aparezcan monosomías o trisomías parciales.
- **Traslocación.** Se produce una deleción en dos cromosomas y, en la reparación, se intercambian los segmentos. Se denomina también traslocación balanceada o recíproca. La nomenclatura de las traslocaciones consiste en: la letra *t* y, entre paréntesis, los cromosomas implicados por orden numérico, separados por punto y coma. Por ejemplo, la traslocación 8-14 del linfoma de Burkitt se indicaría así: (8;14).
- **Cromosomas dicéntricos.** Es una traslocación o transposición en la que el segmento traslocado lleva centrómero; por tanto, el nuevo cromosoma tendrá dos centrómeros.
- **Cromosomas en anillo.** Se produce una deleción en los dos polos de un cromosoma y en la reparación se empalman ambos extremos.
- **Isocromosomas.** Deleción de un brazo y duplicación del otro, dando lugar a cromosomas con ambos brazos idénticos.
- **Roturas cromosómicas.** Hay cuadros clínicos, de herencia autosómica recesiva, en los que se observan abundantes roturas cromosómicas, como el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y el *xeroderma pigmentosum*, que como se vio anteriormente, se deben a una reparación defectuosa de las lesiones en el ADN.
- **Traslocación robertsoniana (Figura 3.2).** Es una situación intermedia entre las anomalías numéricas y estructurales. Se produce por la fusión de cromosomas acrocéntricos. Los brazos largos de ambos cromosomas quedan preservados. Los gametos que producen los portadores de esta traslocación dan lugar a trisomías o monosomías de un cromosoma completo. El individuo con fenotipo normal portador de la traslocación posee 45 cromosomas (uno de ellos en realidad es doble). Algunos casos de síndrome de Down o de Patau se producen por este mecanismo. Los enfermos presentan 46 cromosomas, uno de ellos doble MIR 16-17, 47.

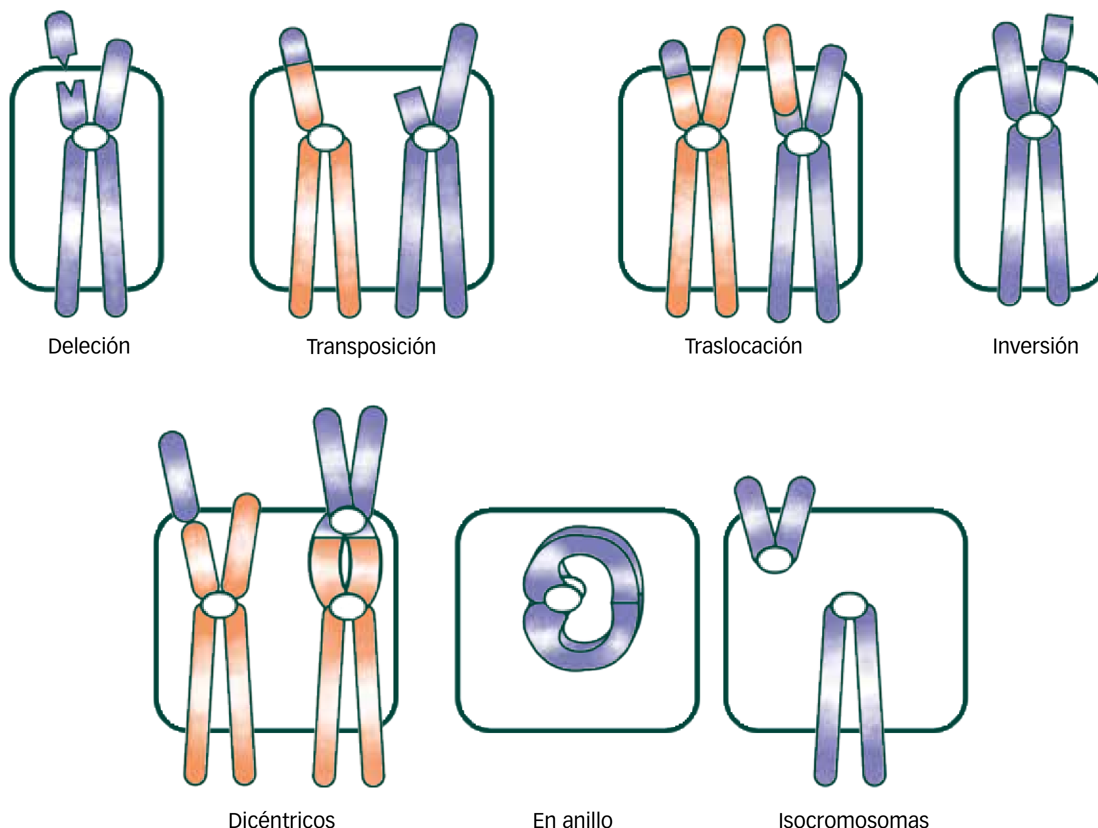
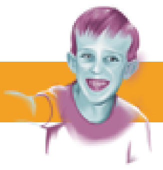


Figura 3.1. Anomalías cromosómicas estructurales.



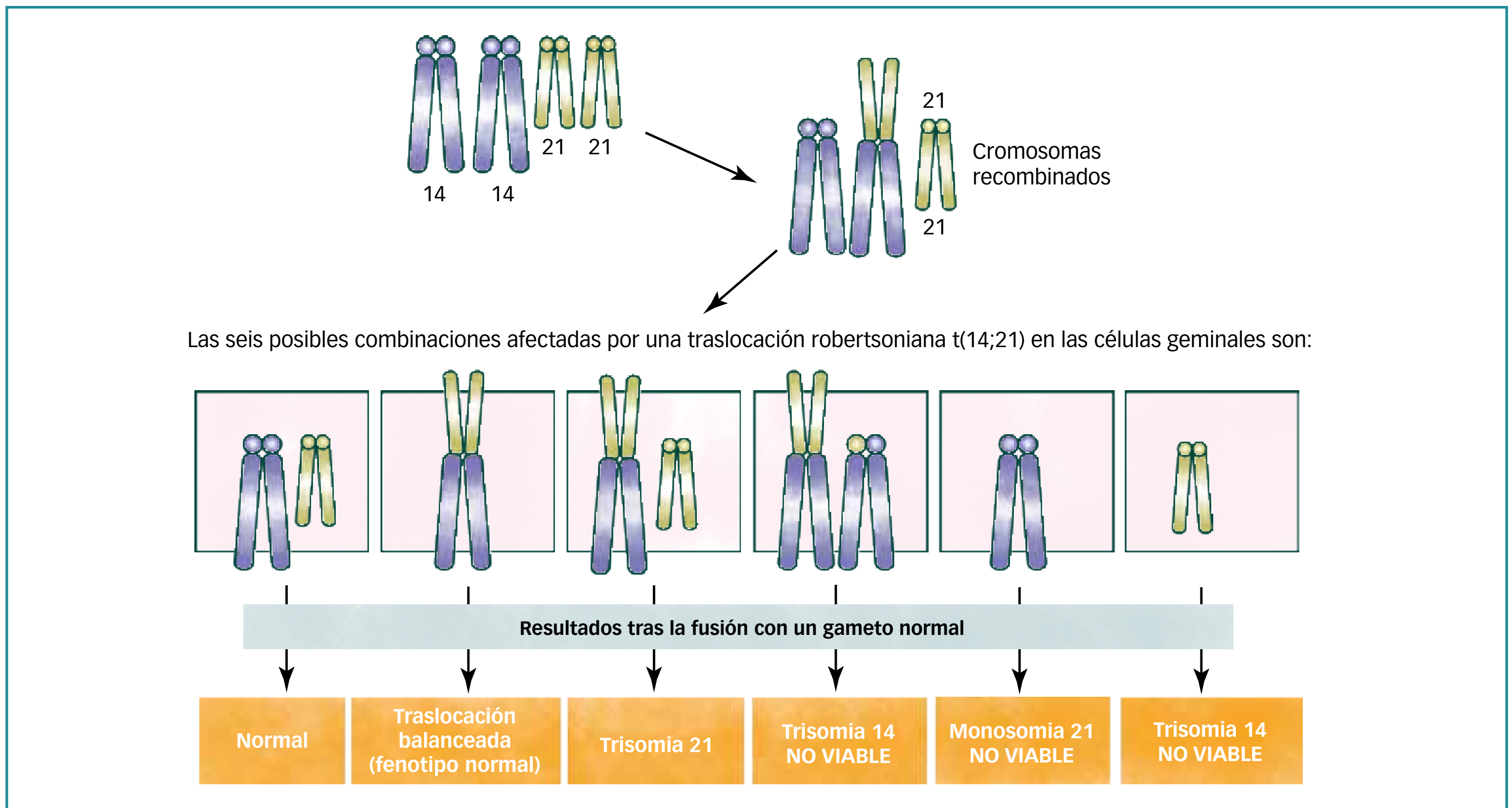


Figura 3.2. Traslocación robertsoniana, un portador asintomático puede tener hijos con trisomía ◗ MIR 16-17, 47 .

Anomalías cromosómicas numéricas

El **número euploide de cromosomas** es **46 (diploide);** existe una **anomalía numérica** cuando hay una **variación** (ganancia o pérdida) del número euploide.

- **Poliploidía.** La célula tiene un número de cromosomas distinto de 46, pero múltiplo de 23 (triploide, 69; tetraploide, 92; entre otros), el 1,7% de las concepciones son de embriones poliploides, pero todos acaban como abortos espontáneos.
- **Aneuploidía.** Situación en la que una célula tiene un número de cromosomas distinto del euploide y que no es múltiplo de 23. Se producen mayoritariamente por errores en la disyunción de los cromosomas en la meiosis. Las trisomías son las aneuploidías más frecuentemente observadas en la especie humana.

Las aneuploidías distintas de las trisomías y el síndrome de Turner que afectan a todas las células del organismo no son compatibles con la vida, pero sí se pueden observar en material de abortos y en grupos celulares aislados en afecciones genéticas adquiridas (cáncer y exposición a mutágenos químicos y radiaciones).

Cromosomopatías más frecuentes

Trisomías

El paciente tiene **47 cromosomas;** existe, por tanto, uno de más. La trisomía más frecuente en la especie humana es la del par 16, pero solo se advierte en abortos espontáneos.

Solo se ven en la práctica médica pacientes con trisomías de los gonosomas y de los pares 21, 13,18 y 9 (el 92% de los embriones afectos de trisomía 9 completa no llegan a nacer). A la edad adulta solo llegan los pacientes de síndrome de Down y los portadores de trisomías de gonosomas.

- **Trisomía del 21.** Síndrome de Down. Es la trisomía más frecuente en clínica: 1/700 nacidos vivos; a pesar de esto, el 78% de los fetos con esta trisomía no llegan a nacer (abortos espontáneos).
  El 95% de los enfermos tienen cariotipo 47,+21 y se han originado por falta de disyunción (separación de cromosomas o cromátidas) en la meiosis. Un 1% son mosaicos: coexisten células 46 y 47,+21, y se originaron por falta de disyunción en una de las primeras mitosis de la vida embrionaria. El 3-4% tienen un reordenamiento balanceado (traslocación robertsoniana); la más frecuente es t(14q;21q). Los genes responsables de la patología típica del síndrome están en la región 21q22.1 del cromosoma. En esta zona se sitúan cinco genes; los más interesantes son los de la superóxido dismutasa-1 (SOD1) y *GART*. SOD1 es una enzima que cataboliza el paso de radicales de oxígeno a peróxido de hidrógeno. La sobreexpresión podría tener que ver con el envejecimiento prematuro de los pacientes. El gen *GART* codifica tres enzimas básicas en la síntesis de purinas, cuyos niveles están aumentados permanentemente en los pacientes. Esto podría explicar las anomalías neuropsíquicas del síndrome.
  El riesgo de recurrencia es del 1-2% según dos factores: edad de la madre y posibilidad de que los progenitores sean portadores de una traslocación. En el caso de que la madre porte una traslocación entre sus dos cromosomas 21, la probabilidad de que su descendencia viable porte la trisomía 21 será del 100% ◗ MIR 16-17, 47.
- **Trisomía del 18.** Síndrome de Edwards. Predomina en mujeres. El 95% de los fetos afectados acaba como abortos espontáneos, y de los que llegan a nacer, el 90% muere en el primer año de vida.
  - Origen: no disyunción cromosómica en la meiosis. El riesgo de recurrencia es del 1%.

   - Sintomatología. Datos claves son la alteración que afecta a los pies (astrágalo vertical o en mecedora) y a los dedos de las manos (cruzamiento del 2.° y 5.° dedos sobre el 3.° y 4.°, respectivamente), el resto del cuadro es más inespecífico, como la microcefalia o la displasia del pabellón auricular, onfalocele, atresia esofágica, quistes en plexo coroideo, hidramnios o polihidramnios ◗ MIR 15-16, 153.
- **Trisomía del 13.** Síndrome de Patau. El 90% muere en el primer año de vida.
   - Origen. En el 80% de los casos, una no disyunción meiótica; en el restante 20%, uno de los padres es portador de una traslocación entre los cromosomas 13 y 14: t(13;14q). Presentan graves malformaciones, como microcefalia, *aplasia cutis,* microftalmia, coloboma, sinoftalmia ciclópea, ventrículo cerebral único, arrinencefalia, polidactilia, clinodactilia, campodactilia, pie en mecedora.

Alteraciones de los cromosomas sexuales

Son **menos graves** que las alteraciones en autosomas. Producen como rasgo principal infertilidad, mientras que las autosómicas originan malformaciones graves y retraso mental. Las más frecuentes son:

- **Síndrome de Turner (45,X).** Es la única monosomía compatible con la vida. Frecuencia: 1/5.000 mujeres. Aunque es la aneuploidía más habitual en embriones humanos, la mayor parte no llega a nacer; la frecuencia de abortos espontáneos de los fetos 45,X es del 99% ◗ MIR 16-17, 46.
  Un 50% son monosomías puras (45,X): todas sus células tienen 45 cromosomas, un 33% presentan mosaicismo y el resto presenta un cariotipo 46,XX, pero uno de los cromosomas X es anormal, existiendo deleciones en su brazo corto ◗ MIR 19-20, 45.
  La patología del síndrome se debe a la no expresión de algunos genes, situados en el segmento homólogo del cromosoma X, que deben estar duplicados para un metabolismo celular normal. Se debe recordar que estos genes no se inactivan por efecto Lyon. Algunos de los rasgos que pueden presentar son implantación baja del cabello, cara de "esfinge", cuello "alado" *(pterigium colli),* acortamiento del 4.° metacarpiano en manos, cúbito valgo, cintillas gonadales, etc.
- **Síndrome de la "superhembra" o triple X (47,XXX).** Origen: no disyunción meiótica. Es un síndrome mal definido. En la mayor parte de las ocasiones no aparece patología. Se ha asociado con retraso mental leve y psicosis. En pacientes que poseen más de tres cromosomas X (48,XXXX, 49,XXXXX, etcétera) aparece retraso mental y cuadros psicóticos, que son más intensos cuanto mayor sea el número de cromosomas X.
- **Síndrome de Klinefelter (47,XXY).** Aparece en hombres.
  Origen: no disyunción meiótica. En el 60% de los casos, el cromosoma X extra es de origen materno. A veces aparece el mosaico 46,XY/47,XXY. Sus células tienen un corpúsculo de Barr ◗ MIR 18-19, 30.
  Sintomatología: microrquidia, azoospermia y ginecomastia. En algunos casos aparece retraso mental y conducta antisocial.
- **Síndrome del "supermacho" (47,XYY).** En estudios de cribado realizados sobre recién nacidos que luego fueron controlados, se evidenció que son más altos que la media, suelen tener inteligencia normal o algo disminuida, generalmente no son estériles (pueden tener hijos sanos) y tienen un riesgo elevado de padecer problemas conductuales.
- **Síndrome del cromosoma X frágil o de Martin-Bell.** No es una aneuplodía. Es, en frecuencia, la segunda causa genética de retraso mental tras el síndrome de Down y la primera ligada al sexo. Se trata de un síndrome ligado a la fragilidad de la región Xq27.3 (telómero del brazo largo del cromosoma X) que afecta al gen *FMR1.* El mecanismo de la enfermedad es, como en la corea de Huntington, la expansión de secuencias de tripletes. El síndrome se denomina así porque el telómero presenta un aspecto deshilachado, como si se hubiese roto por mínimas manipulaciones (frágil). Aunque tradicionalmente el cariotipo podía ofrecer una imagen característica cromosómica, actualmente el abordaje diagnóstico implica el estudio directo del gen *FMR1* por técnicas de biología molecular.
  Sintomatología: retraso mental, en los hombres macrorquidia, orejas y nariz de mayor tamaño del normal. El 30% de las mujeres portadoras tienen retraso mental moderado, también pueden presentar fallo ovárico (actualmente se la considera como una enfermedad de herencia ligada al X dominante) ◗ MIR 16-17, 48.
- **Otras anomalías en cromosomas sexuales.** Son anomalías frecuentes entre los cromosomas X e Y la formación de isocromosomas (deleción de un brazo y duplicación del otro) o la deleción de un brazo o de todo el cromosoma, dando lugar a cuadros clínicos no puros por aparecer en el mismo individuo varios cariotipos.
- **Molas hidatiformes.** Constituyen un caso excepcional de alteraciones numéricas en embriones. Conviene recordar que las molas se originan a partir de un embarazo anormal, las vellosidades coriónicas crecen de modo anormal y constituyen un tumor invasivo (véase para más información el manual de Ginecología). Las molas son de **dos tipos:**
   - **Completa.** No contiene feto. Las células tienen un cariotipo 46,XX; todos los cromosomas son de origen paterno. Todos los marcadores son homocigotos, es decir, los dos cromosomas de cada pareja son idénticos entre sí. Se piensa que se origina por fecundación de un ovocito sin núcleo.
   - **Parcial.** Contiene restos de placenta y/o un feto atrófico. Son triploides, el contenido haploide adicional puede ser paterno o materno.

3.6. Consejo genético

También se denomina **asesoramiento genético** (término más usado en España). Aunque son múltiples las definiciones que se han realizado, el punto clave es que hace referencia a un **proceso comunicativo, informativo y educativo completo,** por el que se presta atención a personas y familias afectadas por alguna enfermedad genética, sobre los análisis genéticos disponibles y más adecuados, sus resultados e interpretación médica correcta, el riesgo de recurrencia (probabilidad de desarrollarla o transmitirla), las consecuencias de esta y las alternativas existentes para su prevención/evitación/mejora.

Exige un diagnóstico exacto y generalmente intervienen en este proceso equipos multidisciplinares, ya que las enfermedades genéticas pueden afectar a múltiples órganos y sistemas y edades: engloban desde la realización de las técnicas diagnósticas genéticas y no genéticas que se precisen hasta la vertiente sociológica y de rehabilitación.

Es extremadamente importante la realización de una exhaustiva historia clínica, que incluya una anamnesis y exploración minuciosa y la elaboración de un **árbol genealógico,** en el que se identifique claramente al individuo sobre el que se realiza el consentimiento (se le suele denominar *propositus* o caso índice) y a los individuos de al menos tres generaciones, para que sea de mayor calidad informativa.



04 Mecanismos mutacionales

Orientación MIR

Independientemente del tipo de herencia de una enfermedad, esta puede estar causada por un tipo concreto de mutación. Es especialmente importante conocer la expansión de tripletes y las enfermedades genéticas derivadas.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 33
- MIR 22-23, 33
- MIR 21-22, 84
- MIR 20-21, 32
- MIR 19-20, 44
- MIR 18-19, 53
- MIR 17-18, 53-NR

Conceptos clave

- Una enfermedad genética es aquella que se produce a consecuencia de una información genética alterada.
- Existen diferente tipos/mecanismos de mutaciones causantes de enfermedades, destacando las mutaciones puntuales, la expansión de tripletes y las mutaciones de *splicing*.

Una **mutación** es la **alteración en la secuencia del ácido desoxirribonucleico** (ADN).

El **concepto clásico** de que mutación era **igual a enfermedad** y **polimorfismo** era una **variante genética no necesariamente patológica** (por encontrarse en más del 1% de la población) se encuentra en desuso en la actualidad. Con esta concreción, se pretenden evitar connotaciones que puedan conducir a confusión y se ha establecido el término **variante genética** como una opción más correcta a la hora de denominar las diferentes variaciones encontradas en la secuencia de un determinado fragmento genético. Así, la variante **no asume ninguna carga de patogenicidad,** que viene determinada por un término posterior, que especifique su grado de patogenicidad (variante patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna, benigna).

El **carácter de patogenicidad o no patogenicidad** se obtiene para cada variante, de **diversas fuentes** disponibles, como modelos bioinformáticos de predicción, bases de datos de variantes reportadas en la población y su frecuencia poblacional, casos publicados en la literatura científica, estudios funcionales y estudios de segregación familiar.

Por otra parte, no se debe confundir el **mecanismo** por el que se produce una variante con **el tipo de herencia,** con el que se puede transmitir una determinada enfermedad, asociada a esa variante.

Las **mutaciones** se clasifican de diferentes maneras **en función de cómo se originan y de qué cambios producen:**

- **Mutaciones espontáneas.** Se producen de manera natural, generalmente durante la replicación del ADN en el ciclo celular.
- **Mutaciones inducidas.** Se ocasionan por la acción de agentes externos (radiaciones, agentes químicos, etc.).
- **Mutaciones somáticas.** Pueden afectar a cualquier célula, menos a los gametos; por ello, no se transmiten a la descendencia.
- **Mutaciones germinales.** Afectan a los gametos y se transmiten a la descendencia.
- **Mutación puntual.** Afecta a un único nucleótido. Se asimila al término SNP *(single nucleotide polymorphism).* Si no produce cambio de aminoácido (aa), se denomina mutación silente. Si se produce cambio de aa, se denomina mutación de cambio de sentido *(missense mutation).*
  Si produce un codón de parada (codón stop) prematuro, se denomina mutación sin sentido *(nonsense mutation).* Asimismo, inserciones o deleciones de un nucleótido pueden alterar la pauta de lectura del gen, mutaciones que alteran el marco de lectura *(frameshift mutation).*
- **Otros tipos de mutaciones** son las **ganancias** (inserciones) o **pérdidas** (deleciones) **de más de un nucleótido** y el **cambio en el sentido de orientación del ADN** (inversión).
  - **Mutación por expansión de tripletes.** Algunos genes contienen una zona de repetición de un triplete de nucleótidos determinados. Estas regiones son inestables, lo que puede aumentar el número de repeticiones por encima del número de los alelos normales en el proceso de replicación de ADN, dando lugar a enfermedades.
    Típicamente, el número de repeticiones transmitidas a la descendencia puede ir aumentando (los hijos presentan más repeticiones que los padres y estos más que los abuelos). Como el número de repeticiones presente puede condicionar el fenotipo de la enfermedad (mayor gravedad del cuadro clínico a mayor número de repiticiones) y la edad de aparición de la sintomatología (más precoz a mayor número de repeticiones), en estas enfermedades se ha descrito el **fenómeno de anticipación,** por el que las generaciones posteriores comienzan con la sintomatología de la enfermedad a edades cada vez más tempranas, e incluso con diversas formas de gravedad de estas (p. ej. miotonía de Steinert con formas tardías, clásicas y congénitas).
    Ejemplos de enfermedades cuyo mecanismo mutacional es la expansión de tripletes son el síndrome del X frágil (triplete CGG), la corea de Huntington (CAG), la ataxia de Friedrich (GAA), la distrofia miotónica de Steinert (CTG) y las principales ataxias espinocerebelosas (SCA1, 2, 3/MJD, 6, 7, 8, 10, 12 y 17) **MIR 23-24, 33; MIR 22-23, 33; MIR 21-22, 84; MIR 19-20, 44; MIR 18-19, 53; MIR 17-18, 53-NR**.
  - **Mutaciones de *splicing*.** Afectan a nucleótidos situados en las regiones flanqueantes entre exones e intrones, lo que produce pérdida de exones o ganancia de intrones **MIR 20-21, 32**.

Recuerda

- La ataxia de Friedrich, corea de Huntington, distrofia miotónica de Steinert y síndrome del X frágil se producen por expansión de tripletes.



05 Tecnología genética

Orientación MIR

El tema de la biotecnología ha irrumpido con fuerza en los últimos años. Aunque compete principalmente a las técnicas para el estudio genético, también incluye a otros campos como la inmunología. Es necesaria su lectura y conocer la utilidad de las principales técnicas y su fundamento básico.

Preguntas MIR

- MIR 19-20, 45
- MIR 18-19, 30

Conceptos clave

- Sonda génica. Fragmento de ácido nucleico monocatenario complementario de una región que se quiere localizar y a la que se une por complementariedad de bases.
- La reacción en cadena de la polimerasa permite amplificar fragmentos concretos de ADN, obteniendo millones de copias de este.
- Animal transgénico es aquel al que se le ha transfectado en sus células un gen ajeno a ellos (humano o de otra especie), haciendo que lo exprese.
- Los *arrays* permiten el estudio simultáneo de la expresión de varios genes.
- La citometría de flujo permite estudiar células marcadas con anticuerpos modificados para emitir fluorescencia y de ese modo identificarlas (ejemplo: una célula CD3+ y CD4+ sería un linfocito T CD4).

De manera simple, se podrían dividir las **técnicas de estudio genético** en dos grandes grupos:

- La **citogenética.**
- La **biología molecular.**

5.1. Citogenética

La citogenética engloba el **estudio de los cromosomas.** Esta tecnología ha evolucionado desde el clásico cariotipo (visualización de los cromosomas en metafase a través de un microscopio) hasta las modernas técnicas de FISH *(fluorescence in situ hybridization)* **MIR 19-20, 45; MIR 18-19, 30**. Estas técnicas se han utilizado para el estudio de aneuploidías (monosomías y trisomías) y para la determinación de traslocaciones cromosómicas, fundamentalmente.

5.2. Biología molecular

Cuando se requiere una aproximación mayor al **estudio de los genes** (determinación de la secuencia genética, análisis de mutaciones...), las técnicas de la citogenética no aportan el grado de resolución necesario. Se entra entonces, en el ámbito de la biología molecular.

Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la **técnica básica de la biología molecular.** Si el objetivo es el estudio de un determinado gen de un individuo, se necesita amplificar de manera específica el fragmento concreto del genoma que interesa. Por medio de la PCR se obtienen millones de copias de ese fragmento.

Sin entrar en detalle, se deben conocer los elementos básicos de una PCR:

- **Ácido desoxirribonucleico (ADN) problema** (el ADN del individuo a estudio).
- **Taq polimerasa:** es la enzima encargada de unir nucleótidos para sintetizar las moléculas de ADN a partir del molde del ADN del paciente.
- ***Primers* u oligonucleótidos:** son secuencias, de aproximadamente 25 nucleótidos, diseñadas para ser específicas de las zonas iniciales *(primer 5´)* y finales *(primer 3´)* del fragmento de ADN que se quiere amplificar. Son necesarios, ya que dan la "señal" a la Taq polimerasa para comenzar a funcionar.
- **Cloruro magnésico** ($MgCl_2$): el magnesio es el cofactor necesario para la Taq polimerasa.

La PCR consiste en **ciclos de temperatura repetidos** en un número determinado de veces en una máquina llamada termociclador. **Cada ciclo** consta de **tres fases:**

- **Desnaturalización.** Se produce a 95 °C, el ADN pasa a estar en forma de cadena sencilla.
- **Anillamiento.** Generalmente entre 54 °C y 64 °C, la temperatura se baja para permitir que los *primers* se unan específicamente a su secuencia complementaria sobre el ADN desnaturalizado del individuo. La temperatura de anillamiento está determinada por la secuencia de nucleótidos del *primer.*
- **Elongación.** La Taq polimerasa se une al ADN del paciente en las regiones donde han hibridado los *primers* y comienza a generar una cadena de nucleótidos complementaria al ADN molde. La temperatura óptima es de 72 °C, ya que esta enzima proviene de la bacteria *Thermus aquaticus*, cuyo hábitat natural son aguas a altas temperaturas.

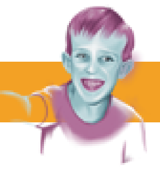
El producto de amplificación obtenido tras realizar la PCR (amplicón) puede ser posteriormente analizado por diferentes técnicas. A continuación, se describen muy brevemente algunas de ellas:

- **Secuenciación directa.** Consiste en la obtención de la secuencia nucleótido a nucleótido. La técnica clásica de la secuenciación es la tecnología ***Sanger;*** de forma sencilla, podríamos decir que esta forma de secuenciación solo permite sencuenciar un limitado número de fragmentos de un gen y de un individuo a la vez. Sin embargo, en los últimos años, la introducción de plataformas de secuenciación masiva o profunda *(NGS, next generation sequence)* ha posibilitado el estudio de múltiples genes de forma simultánea y de múltiples individuos, lo cual disminuye el coste económico de la secuenciación, además de permitir el estudio en **paneles de genes** relacionados con un grupo de afecciones que se sospechan en un paciente en concreto (por ejemplo, paneles de inmunodeficiencias, paneles de cardiopatías congénitas, paneles de metabolopatías, etc.).
  Merece la pena destacar el estudio de **exomas,** mediante el cual se puede secuenciar de forma completa, todo el contenido codificante de los genes de un individuo.
- **RFLP *(restriction fragment length polymorphism).*** Tras someter al amplicón (producto obtenido en la PCR) a una digestión enzimática, se obtienen fragmentos de ADN de diferente tamaño. Se utilizan las denominadas enzimas de restricción; existen múltiples enzimas de restricción y su acción es específica de la secuencia nucleotídica del ADN al que se enfrenta. En función de si esa secuencia se encuentra o no en nuestro amplicón, la enzima cortará o no el ADN.

Otras técnicas

Otras técnicas importantes son:

- ***Blot.*** Las técnicas de *blot* consisten en depositar sobre un soporte físico (generalmente, una membrana de nitrocelulosa o nailon) una molécula para su posterior estudio. En función de qué molécula se trate, se habla de *Southern blot* (ADN), *Northern blot* ácido ribonucleico [ARN], *Western blot* (proteínas).
- ***Arrays.*** Sobre una superficie denominada chip, se colocan fragmentos de ADN complementarios a los genes que interesa estudiar y se enfrentan con los del paciente. Su mayor aplicabilidad se produce en el estudio de expresión de genes.
- **Espectrometría de masas.** Explicado de forma sencilla, un espectrómetro de masas es un equipo en el que se convierten las proteínas en iones en estado gaseoso, para luego acelerarlas en un gradiente de potencial eléctrico y, a continuación, hacerlas pasar a través de un tubo de vacío de gran longitud en "vuelo libre", ya sin campo eléctrico.
  El tiempo que tarda en llegar la proteína ionizada desde donde se produjo hasta el detector situado al final del tubo de vacío es proporcional a su masa. La sensibilidad de estos sistemas permite calcular la masa con una resolución inferior al dalton (la masa del protón), y esto es suficiente para distinguir no solo entre varias proteínas, sino también entre diferentes modificaciones postraduccionales como fosforilación, acetilación y glucosilación, entre otras.



- **Citometría de flujo.** Principalmente dirigida al estudio de moléculas presentes en las membranas celulares, mediante su identificación con anticuerpos monoclonales marcados con moléculas capaces de emitir fluorescencia al ser excitadas con una luz láser. La citometría de flujo no es una técnica propiamente del estudio genético: se emplea, principalmente, en los laboratorios de inmunología, para caracterizar y contar las células presentes en una determinada muestra biológica (sangre, lavado broncoalveolar, etc.).
- **Ciencias *-ómicas.*** Se utiliza el sufijo *ómica* para aquellas disciplinas científicas que se encargan de forma muy exhaustiva y en profundidad del estudio global de alguna parcela de la biología y/o de algún proceso o tipo molecular. Por ejemplo, la **proteómica** se encarga del estudio global del proteoma (que es el conjunto de proteínas presentes en un organismo); la **genómica** es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido y el origen de los genomas.
- **CRISPR/Cas9.** Tecnología para la edición genética, que fue galardonada con el premio Nobel de Química en 2020. Se trata de unas "tijeras moleculares" que son capaces, con gran precisión, de cortar un fragmento de un gen que queremos eliminar por estar defectuoso. De esta forma, sería una tecnología con un potencial campo en la curación dirigida y específica de múltiples enfermedades genéticas, aunque hasta el momento actual no hay indicaciones aprobadas en enfermedades humanas y es un campo de investigación clínica.
- Es una herramienta molecular para la edición genética, a través de una molécula de ARN guía y una enzima con actividad endonucleasa. El modelo biológico natural en el que se basa se considera parte del sistema inmunitario bacteriano, especialmente en su defensa frente a las infecciones por virus. Las siglas CRISPR provienen de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.*

Recuerda

- La citogenética se encarga del estudio de los cromosomas.
- La biología molecular comprende el estudio de técnicas genéticas a nivel de secuencia.
- La citometría de flujo permite el recuento de células y su identificación mediante moléculas generalmente presentes en su membrana plasmática.

Casos clínicos

Las micromatrices o microarrays de DNA son unas nuevas plataformas tecnológicas basadas en la información generada por la secuenciación masiva del genoma humano. Una de las siguientes afirmaciones es cierta en relación a la aplicación de esta tecnología en oncología:

1) Se ha utilizado fundamentalmente para el análisis masivo de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores.
2) Permite analizar la expresión de decenas de miles de genes simultáneamente a partir de pequeñas cantidades de RNA de los tumores.
3) Está generando una información muy importante sobre la expresión proteica de tumores humanos.
4) Los resultados obtenidos en el momento actual son tan importantes que permiten ya su utilización en la práctica clínica.

RC: 2

¿Qué metodología es la más adecuada para el diagnóstico de la deficiencia en antígenos de histocompatibilidad de clase II?

1) Hemograma.
2) Respuesta a mitógenos.
3) Proteinograma.
4) Citometría de flujo.

RC: 4



06 Genética del cáncer

Orientación MIR

En este tema se debe prestar atención al concepto de oncogén y a las características generales de las células tumorales. Debes repasar los principales cánceres familiares, complementando la información con la de los manuales de sus especialidades concretas (digestivo, ginecología, etc.).

Preguntas MIR

- MIR 17-18, 55
- MIR 12-13, 210

Conceptos clave

- Las células malignas contienen alteraciones genéticas.
- La base genética de la mayoría de síndromes de cáncer familiar es la mutación en línea germinal de un alelo de un gen supresor de tumores e inactivación somática del otro alelo por factores ambientales.
- El gen diana más frecuentemente afectado en las neoplasias humanas es *p53*.
- *Rb* y *p53* son genes que intervienen en la salida del ciclo celular.
- *SRC, RAS, HER2* y *MYC* intervienen en la entrada al ciclo celular.
- *HER2* (ERB2) es diana de diversos fármacos quimioterápicos en cáncer de mama.
- *BCL-2* y *FAS* intervienen en la apoptosis.
- Las células malignas poseen unas características propias: no inhiben su crecimiento por contacto, poseen una relación núcleo-citoplasma elevada, se desdiferencian y expresan proteínas con utilidad clínica variable.

6.1. El cáncer como enfermedad genética

La totalidad de las células malignas presentan algún tipo de **alteración genética** que transmiten a sus células hijas y que es la responsable del **fenotipo maligno.**

Esta alteración puede ser tan sutil como una simple mutación en una base **en un único gen** (*c-ras,* por ejemplo) o ser tan evidente como **una poliploidía** (células con hasta 90 cromosomas).

El **cáncer** se puede considerar como una **enfermedad genética esporádica** y, en casos excepcionales, hereditaria.

6.2. Características de las células de los tumores malignos

Las características biológicas que diferencian las células tumorales y malignas de las células normales se describen a continuación. Los cambios pueden ocurrir por:
- Un **crecimiento exagerado.**
- **Alteraciones genéticas.**
- **Angiogénesis.**

Crecimiento exagerado

Estas células no envejecen, por lo que proliferan continuamente. La ausencia de envejecimiento es debida, entre otras causas, a la sobreexpresión de la enzima telomerasa, lo que impide que se acorten los telómeros de los cromosomas.

Alteraciones celulares

Las alteraciones celulares **ocurren por:**
- **Pérdida de la inhibición por contacto.** Si se ponen en cultivo células diploides, según va aumentando su número, confluyen unas sobre otras y llega un momento en el que cubren toda la superficie y cesa la reproducción celular.
  A este proceso se le llama inhibición por contacto. Las células transformadas continúan creciendo porque son incapaces de inhibir su crecimiento, aunque cubran toda la superficie.
- **Alteración de membrana.** Los gangliósidos de la membrana celular son de cadena más corta que los de las células normales.
- **La relación núcleo-citoplasma** está **desplazada** a favor del núcleo.
- **Otras alteraciones bioquímicas son:** citoesqueleto desagregado, síntesis de colágeno anormal y resurgimiento del fenotipo fetal (desdiferenciación).
  Como consecuencia de la desdiferenciación, aparece la expresión de moléculas típicas de células embrionarias que pueden ser utilizadas como marcadores tumorales (Tabla 6.1). Su presencia no significa que exista un tumor, aunque ayuda mucho para orientar el diagnóstico y juega un papel en el seguimiento (por ejemplo, detectar precozmente una recidiva).

MARCADOR	TUMORES EN LOS QUE APARECE
Alfafetoproteína	Testículo y carcinoma hepático
Ca 125	Ovario y endometrio
Ca 19.9	Páncreas
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Gastrointestinales
Antígeno prostático específico (PSA)	Próstata
Beta-hCG	Ovario y testículo
NSE	Pulmón microcítico, neuroblastoma, neuroendocrinos
Ca 15.3	Mama
SCC	Cabeza y cuello
Tiroglobulina	Tiroides
Beta-2 microglobulina	Linfoma
Ca 72.4	Gástrico

Tabla 6.1. Principales marcadores tumorales.

Alteraciones genéticas

La gran mayoría de las veces, la alteración genética es tan grande que puede evidenciarse por técnicas citogenéticas y pueden observarse alteraciones tanto en el número como en la forma de los cromosomas. En otros casos donde la alteración es menos evidente (mutaciones puntuales), es necesario recurrir a técnicas de biología molecular.

Angiogénesis

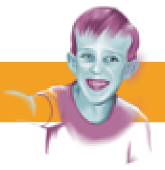
Las células tumorales y las transformadas son capaces de producir el TAF (factor de angiogénesis tumoral), que algunos autores consideran como miembro de la familia de los FGF (del inglés, *fibroblast growth factor*). Dicho factor induce a la formación de vasos sanguíneos, lo que permite que el tumor esté bien vascularizado y sus células no se necrosen por falta de nutrientes.

Invasividad

Metástasis

Se refiere a la capacidad que adquieren las **células tumorales** para **desprenderse del tumor primario y migrar a través de la circulación sanguínea y/o linfática,** lo que da lugar a **tumores secundarios.** En el desarrollo de las metástasis se encuentran implicados mecanismos de alteración en genes de enzimas proteolíticas y de moléculas de adhesión celular.

En los tumores con alta capacidad invasiva se han detectado niveles elevados de metaloproteinasas (enzimas proteolíticas), que son, además, insensibles al control por sus moléculas reguladoras: los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). Asimismo, se ha observado que las uniones entre células están disminuidas, por lo que los tumores presentan niveles disminuidos de la molécula E-cadherina.



6.3. Oncogenes y transformación celular

Se denomina **oncogén** a un gen que, como consecuencia de una alteración en su código o en su regulación, codifica una proteína capaz de desencadenar la transformación maligna en la célula portadora de ese gen.

Una célula normal no posee oncogenes, tiene genes de control del ciclo celular, que en sus variantes sanas suelen recibir el nombre de protooncogenes; cuando uno de estos genes se altera o se desregula, pasa a denominarse oncogén **◗ MIR 17-18, 55; MIR 12-13, 210**.

Los productos que producen estos oncogenes se pueden organizar en diversos grupos como: factores de transcripción (*fos*, *jun* y *MYC*), factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDFG) y receptores de los factores de crecimiento epidémico (*c-erb B,* cuyo producto es EGFRc), transductores de señal (familia de las proteínas RAS), moléculas adaptadoras de la señalización, receptores nucleares y reguladores de la apoptosis (familia de *BCL-2*).

Atendiendo al **mecanismo de acción** de las proteínas por ellos codificadas, se puede clasificar a estos genes en diversos grupos:

- **Control de la entrada en el ciclo celular.** La existencia de una proteína codificada por un oncogén haría que la célula entrase en ciclo (y, por tanto, se dividiese), sin que nadie le hubiese dado la orden para ello, y una vez originadas dos células hijas, volverían ambas a entrar en ciclo. Es el mecanismo por el que actuaban los primeros oncogenes descritos, como por ejemplo: **SRC, RAS, HER2 y MYC.**
- **Control de la muerte celular programada (apoptosis).** Al alterarse el gen en cuestión, la célula se negaría a suicidarse cuando fuera instada a ello, por haberse detectado cualquier mutación en esta. Son genes de este tipo ***BCL-2* y *FAS*.**
- **Sistema de reparación de lesiones en el ácido desoxirribonucleico (ADN).** Si se alteran los mecanismos de reparación, es fácil que surjan mutaciones en cualquiera de los genes de los grupos estudiados anteriormente que, al no ser reparadas, llevan a la enfermedad de modo rápido.
- **Genes de factores supresores.** Los genes normales (no alterados) que codifican moléculas encargadas de desmontar la maquinaria de división celular, cuando se descubrieron, se les llamó antioncogenes (u oncogenes recesivos). Las proteínas que codifican son los factores supresores, por ejemplo, **Rb y p-53, BRCA1 y BRCA2, NF-1 y NF-2.** Las formas patológicas de los factores supresores son incapaces de inducir la salida del ciclo celular, manteniéndose por ello activa la maquinaria de división celular.

Cuando no se expresan o lo hacen de forma ineficiente, dejan de ejercer el control sobre dicho ciclo, lo que impide que la célula deje el ciclo de división y vuelva a G0. Entonces, el ciclo celular se vuelve incontrolado.

Cuando existen lesiones en el ADN, p53 detiene la maquinaria del ciclo celular el tiempo necesario para que el sistema de reparación del ADN repare los defectos.

Si el daño de las moléculas es tan intenso que el sistema es incapaz de repararlo, p53 se encarga de enlazar con la maquinaria de autodestrucción celular (apoptosis). La pérdida de función de p53 impedirá que una célula pueda reparar su ADN, con lo que irá acumulando mutaciones, es decir, se irá haciendo más anaplásica y agresiva; además, será incapaz de autodestruirse.

Algunos de estos genes pueden comportarse de modo dominante o recesivo:

- **Dominantes.** Producen transformación, aunque la otra copia del gen esté sana. Suelen codificar formas anómalas (hiperfuncionantes) de proteínas que inician el ciclo celular. Son los habitualmente denominados oncogenes.
- **Recesivos.** Para que induzcan la transformación celular, es preciso que las dos copias del gen estén alteradas. Si existe una copia sana, se comporta como dominante, y la enfermedad no se desarrolla. Suelen codificar proteínas cuya misión es sacar a la célula del ciclo celular y pasarla a G0. Son los habitualmente denominados factores supresores.

De forma esquemática, podrían resumirse las **alteraciones genéticas presentes en el cáncer** en:

- **Activación de oncogenes.**
- **Inactivación de genes supresores.**
- **Alteraciones en genes reparadores de ADN.**
- **Alteración de genes de apoptosis.**
- **Inestabilidad genética.**
- **Alteración de la actividad de las telomerasas.**

6.4. Herencia del cáncer

El cáncer, de forma general, no se hereda según los postulados clásicos de la herencia mendeliana. La patología oncológica que se va a encontrar en la práctica médica es de **origen adquirido,** aunque pueden existir situaciones con una **predisposición genética.**

Actualmente se estima que, aproximadamente, entre un 5% y 10% de los cánceres muestran una base hereditaria. Es en estos casos de síndromes hereditarios donde en algunas ocasiones pueden aplicarse las características de la herencia mendeliana, pero influenciada por una gran variabilidad en la expresividad genética.

El caso mejor estudiado de herencia de cáncer es el del **cáncer de colon,** donde se ha comprobado que, además del gen predisponente, es necesaria una serie de mutaciones en otros genes que tienen lugar a lo largo de la vida, siguiendo las leyes del azar. La única diferencia entre un sujeto que hereda el gen predisponente y otro sano es que, en el primero, el camino que tiene que realizar una célula para llegar a ser maligna es más corto.

La pérdida de función de los factores supresores precisa la alteración de los dos genes situados en ambos cromosomas homólogos. Existen sujetos heterocigotos que heredan de sus progenitores un cromosoma con una copia alterada y otro con una copia sana, por lo que no manifestarán la enfermedad. En estos sujetos es probable que, según avanzan los años, alguna de sus células pierda o mute la copia del gen sano y pase a tener, por tanto, los dos alelos mutados. Este tipo de mecanismo de oncogénesis aparece, generalmente, en personas de más de 50 años, por lo que representa el mecanismo de génesis más frecuente del cáncer hereditario.

La situación de heterocigoto se producirá en las familias portadoras de mutaciones en estos genes y en ellas habrá una alta incidencia de tumores. El mecanismo de herencia, aunque aparentemente dominante, en realidad es recesivo, pero modificado por la influencia del ambiente (mutágenos químicos, radiaciones, etc.).

El **síndrome de Li Fraumeni** es el síndrome de cáncer familiar mejor conocido y se debe a la herencia, en heterocigosis, de una copia alterada del gen de p53 (el más frecuentemente alterado en patología tumoral humana) situado en el brazo corto del cromosoma 17 (Cr17p). Se trata de familias donde son muy frecuentes los tumores (siendo el tumor más típico el sarcoma de partes blandas): un mismo individuo puede padecer varios tumores diferentes a lo largo de la vida. Los tumores que padecen con mayor frecuencia son los de colon, mama y piel.

Recuerda

- Los marcadores tumorales generalmente no son específicos. En algunos casos, son útiles como información complementaria al diagnóstico, pronóstico y seguimiento.
- La herencia del cáncer no sigue un patrón mendeliano.



07 Glosario

Orientación MIR

Se debe prestar especial atención a este tema para dominar los conceptos fundamentales que pueden aparecer de forma indirecta en las preguntas e incluso preguntados de forma directa. También es fundamental para poder entender la asignatura en su totalidad.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 42
- MIR 21-22, 24
- MIR 20-21, 33

Conceptos clave

- Diferencias entre heterogeneidad genética de *locus* y de alelo.
- Comprensión del concepto de *imprinting*, como consecuencia de fenómenos modificadores de la expresión de los genes.

- **Alelos**. Formas alternativas de un gen.
- **Aneuploidía**. Alteración en el número de cromosomas de un individuo o célula, por lo que su número de cromosomas, no es múltiplo exacto del contenido haploide (23).
- **Anticodón**. Secuencia de tres nucleótidos perteneciente a la molécula de ARNt y que es complementaria a los codones del ARNm, según las normas del código genético.
- **Autosoma**. Cromosoma que no interviene en la determinación del sexo.
- **Cariotipo**. Disposición ordenada de mayor a menor tamaño de los cromosomas de un individuo, que se visualizan a partir de células en metafase.
- **Codón**. Secuencia de tres nucleótidos que codifica para un aminoácido o para una señal de parada (codón stop) en la transcripción del ARNm.
- **Cromatina**. Complejo formado por ADN y proteínas. Es la forma organizativa que adopta el ADN en las células eucariotas. Su unidad fundamental es el nucleosoma (histona + 146 pares de bases de ADN aproximadamente).
- **Cromosoma**. Molécula de ADN, proteínas y ARN que contiene la información genética de una manera lineal. Es posible visualizarlo durante la mitosis y la meiosis.
- **Epigenética**. Ciencia que estudia los mecanismos implicados en la expresión de los genes, como el patrón de metilación de los mismos o la acetilación y desacetilación de histonas.
- **Exón**. Segmento de ADN de un gen que se transcribe a ARNm y se traduce a proteína.
- **Expresividad**. Grado en que se expresa un fenotipo para un genotipo determinado. Un genotipo presenta expresividad variable cuando no todos los individuos que lo portan manifiestan el mismo fenotipo (por ejemplo, diferentes grados de gravedad de la enfermedad o diversas manifestaciones clínicas).
- **Fenocopia**. Rasgo fenotípico originado por causas no genéticas, pero que puede ser igual a un fenotipo de origen genético. La fenocopia no es heredable. Por ejemplo, la catarata congénita en un tercio de los casos es de causa genética, pero también pueden existir fenocopias por causa infecciosa, como el virus de la rubéola.
- **Fenotipo**. Las características observables de un organismo.
- **Gen**. Secuencia de ADN que codifica un péptido. Unidad física fundamental de la herencia.
- **Genoma**. Dotación genética característica de una especie o individuo.
- **Genotipo**. Conjunto de los alelos (variante concreta de cada gen) que contiene un individuo.
- **Haplotipo**. Grupo de genes que se heredan juntos o en bloque.
- **Heterogeneidad genética**. Una misma enfermedad puede tener diferentes causas genéticas (Tabla 7.1). Se divide en:
  - **Heterogeneidad genética de *locus***. Mutaciones en diferentes genes producen la misma enfermedad.
  - **Heterogeneidad genética de alelo**. Son mutaciones diferentes en un mismo gen, las que originan la misma enfermedad ◗ MIR 20-21, 33.

ENFERMEDADES CON HETEROGENEIDAD GENÉTICA
• Albinismo • Ataxia telangiectasia • Atrofia medular espinal del adulto • Enfermedad granulomatosa crónica • Inmunodeficiencia combinada grave • Retinitis pigmentaria • Síndrome de Ehlers-Danlos • Sordera

Tabla 7.1. Enfermedades con heterogeneidad genética.

- **Heterocigoto**. Individuo que para un determinado gen contiene dos alelos (o variantes) distintas.
- **Histonas**. Proteínas con carga básica, que permiten la interacción con el ADN, al que empaqueta. Contienen una alta proporción de aminoácidos de carga positiva (Arginina y Lisina). Pueden sufrir modificaciones químicas (acetilación, metilación, fosforilación, ...) que influyen en la regulación de la expresión de los genes (mecanismos epigenéticos).
- **Homocigoto**. Individuo que para un determinado gen contiene dos alelos idénticos.
- ***Imprinting***. Situación en que la expresión de un gen es diferente si el gen se hereda del padre o de la madre (Tabla 7.2). Están implicados procesos de metilación que difieren entre sexos durante la gametogénesis. Existen enfermedades de *imprinting* paterno (corea de Huntington) y de *imprinting* materno (distrofia miotónica de Steinert). Asimismo, mutaciones en un mismo gen originan dos cuadros clínicos totalmente distintos si se heredan del padre o de la madre (síndrome Prader-Willi/síndrome de Angelman).

ENFERMEDADES CON *IMPRINTING*	
Paterno	**Materno**
• Ataxia espinocerebelosa • Corea de Huntington • Neurofibromatosis tipo 1 • Síndrome de Prader-Willi	• Distrofia miotónica • Neurofibromatosis tipo 2 • Síndrome de Angelman

Tabla 7.2. Enfermedades con *imprinting*.

- **Intrón**. Secuencia de ADN de los genes que es eliminada en el ARNm maduro y no se traduce a proteína ◗ MIR 22-23, 42.

Recuerda

- El intrón es muy "intronvertido" y no dice nada.

- **Ligamiento o desequilibrio de ligamiento**. Situación en la que dos genes tienden a heredarse juntos. A mayor cercanía entre genes, mayor posibilidad de ligamiento (menor posibilidad de que entre ellos suceda la recombinación genética).
- ***Locus***. Lugar que ocupa un gen en el cromosoma (su plural es *loci*).
- **Mosaicismo**. Coexistencia en un individuo de dos cargas genéticas diferentes procedentes de un mismo cigoto.
- **Nucleosoma**. Unidad fundamental en la que se organiza y empaqueta la cromatina. Está formado por ADN (aproximadamente 146 pares de bases) que se enrollan sobre histonas. Cada nucleosoma contiene un núcleo de 8 histonas formado por dos unidades de cada una de las siguientes histonas H2a, H2b, H3 y H4.
- **Penetrancia**. Proporción de individuos que, teniendo un determinado genotipo, lo expresan ◗ MIR 21-22, 24 (manifiestan el fenotipo). Se representa en forma de porcentaje (%). Se denomina penetrancia incompleta a toda aquella que es menor del 100%.
- **Pleiotropía**. Una mutación afecta en un mismo individuo a diferentes caracteres (afecta a diversos órganos o sistemas) de forma aparentemente no relacionados.
- **Quimera**. Coexistencia en un individuo de dos cargas genéticas diferentes procedentes de más de un cigoto.



- **SNP**. Siglas provenientes del inglés, *single nucleotide polymorphism* o polimorfismo de un único nucleótido. Define variantes genéticas presentes en la población que implican una única base nitrogenada.
  Se ha descrito SNP en algunos genes que aparecen en mayor proporción en poblaciones de individuos afectados de una determinada enfermedad que en población sana. Un ejemplo serían los SNP descritos en el gen NOD2/CARD15 asociados a enfermedad inflamatoria intestinal, o los descritos en el gen IL28B que condicionan diferente capacidad de respuesta terapéutica frente a virus hepáticos.



IG

Bibliografía

- Abbas AK. Cellular and Molecular Immunology, 9.ª ed. Philadelphia. Elsevier, 2018.
- González-Fernández A. Inmunogenética, 1ª ed. Madrid, Editorial Síntesis, 2018.
- Rich R. Clinical Immunology. Principles and Practice, 5ª ed. Philadelphia. Mosby Elsevier, 2019.
- Roitt I. Inmunología. Fundamentos, 12.ª ed. Panamericana, 2014.
- Sánchez-Ramón S. Inmunodeficiencias. Madrid. Marbán, 2013.
- Sociedad Española de Inmunología (SEI). Actualización en Inmunoterapia en Enfermedades Autoinmunes. Barcelona. Elsevier, 2017.
- Shoenfeld Y *et al.* Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Totowa, New Jersey. Humana Press, 2008.

GT

Bibliografía

- Delgado A. Asesoramiento genético en la práctica médica. Madrid. Editorial médica Panamericana, 2012.
- Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. Conceptos de genética. 8ª ed. Madrid. Pearson Educación S.A., 2006.
- Novo FJ. Genética Humana. Madrid. Prentice-Hall, 2007.
- Oliva R, Ballesta F, Oliva J, Clariá J. Genética Médica. Madrid. Díaz de Santos Ediciones, 2009.
- Read AP. Nueva genética clínica. Barcelona. Omega, 2008.
- Schaefer B, Thompson J. Genética médica. Un enfoque integrado. 1.ª ed. Madrid. McGraw-Hill, 2017.
- Sheth J. Genetics in clinical practice. 1.ª ed. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer hereditario. Madrid. Dispublic S.L., 2006.
- Tagu D, Moussard C. Fundamentos de las técnicas de biología molecular. Zaragoza. Acribia Editorial, 2006.
- Thompson. Genética en medicina. 8.ª ed. Barcelona. Masson, 2016.
- Tobias E S. Essential Medical Genetics. London. Wiley-Blackwell, 2011.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:
Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:
Sonia Clavería Iranzo

Edición:
Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:
Equipo CTO

Ilustración de cubierta:
Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:
Jonathan Alejandro Pérez Barron

Diseño de interiores:
Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos:
Victoria Rivas Guerra

Maquetación e impresión:
Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:
Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:
Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:
Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor y Vanessa Spranger Hierro